

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID – FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía**



**LA BIOPSIA ESTEREOTÁCTICA.  
FACTORES CONDICIONANTES Y PERSPECTIVA DE FUTURO.**

**Tesis Doctoral**

**Mónica Lara Almunia**

**2017**

*A mis padres y hermana.*

*A mi mentor.*

## **Agradecimientos**

Me gustaría manifestar en estas líneas mi más sincera y profunda gratitud hacia algunos de los que han contribuido en el desarrollo de este trabajo, ya que me sería imposible mencionarlos a todos.

Los comienzos de mi fascinación por las técnicas de Neurocirugía Funcional y Estereotáctica se originaron durante mis prácticas como estudiante de Medicina en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de La Princesa, hace ya más de una década. En este sentido, quiero agradecer la constante hospitalidad y las enseñanzas desinteresadas tanto del Dr. Rafael García de Sola, Jefe de Servicio del Hospital Universitario de la Princesa y Catedrático de Neurocirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, como de sus integrantes, con especial mención al Dr. Eduardo García Navarrete, Profesor Asociado de Neurocirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, la Dra. Cristina Torres y el Dr. Ricardo Liberal.

Más adelante, y ya como residente de esta compleja especialidad, tuve la inmensa fortuna de poder seguir en contacto con esta rama de la Neurocirugía de la mano del Dr. Javier Hernández, Jefe de Sección del Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de Salamanca y Profesor Asociado de Neurocirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca. Su experiencia, consejos y apoyo, fueron fundamentales para mantener la motivación y el interés por estas técnicas, a pesar de las adversidades que debieron vivirse durante esos años, en un contexto realmente contrario y complejo. De igual forma, colaboró a mejorar exponencialmente mi formación facilitando mi estancia con el Dr. Andrés Lozano, Miembro del Servicio de Neurocirugía del Toronto Western Hospital y Catedrático de Neurocirugía de la Universidad de Toronto, con el que mantengo una excelente relación. Es un enorme privilegio para mí el que las enseñanzas en Neurocirugía del Dr. Hernández, prácticamente diarias, no sólo se limitaran a mi época de residente y, aún hoy, lleguen hasta nuestros días.

En la actualidad, debo la puesta en práctica de mis conocimientos en Neurocirugía Funcional y Estereotáctica al Dr. Javier Ibáñez, Jefe de Servicio del Hospital Universitario Son Espases y a la Dra. Marta Brell, Miembro del Servicio y gran compañera.

Quiero mostrar un reconocimiento inmenso a mis tres directores de Tesis, por su inestimable ayuda en relación a la orientación, seguimiento y supervisión.

Por último, quisiera expresar un agradecimiento muy especial por el apoyo incondicional, la paciencia y el ánimo recibidos de mi familia y amigos. A todos ellos, muchas gracias.

**M.L.A.**

## ÍNDICE

# ÍNDICE GENERAL DE LA TESIS

	Pag.
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>15</b>
1.1 Pinceladas históricas en Neurocirugía estereotáctica	
1.1.1 Definición y Nomenclatura.....	17
1.1.2 La Neurocirugía Estereotáctica en el laboratorio de experimentación.....	17
1.1.3 La Neurocirugía Estereotáctica más allá del laboratorio de experimentación.....	24
1.2 Matemáticas y técnicas estereotácticas	
1.2.1 Geometría elemental.....	30
1.2.2 Geometría analítica: Sistemas de coordenadas.....	34
1.3 Marcos estereotácticos	
1.3.1 Tipos generales de marcos estereotácticos.....	44
1.3.2 Marcos estereotácticos Todd-Wells, CRW y Leksell.....	49
1.4 Pruebas de neuroimagen y programas de planificación	
1.4.1 Pruebas de neuroimagen.....	61
1.4.2 Programas de planificación.....	74
1.5 Procedimientos estereotácticos. La biopsia estereotáctica	
1.5.1 La biopsia estereotáctica con marco.....	78
1.5.2 La biopsia estereotáctica sin marco o sistema <i>Frameless</i> .....	84
1.6 Biopsia estereotáctica con marco. Controversias sobre Rendimiento, Complicaciones y Pruebas de neuroimagen.	
1.6.1 Factores que influyen en el rendimiento diagnóstico y las complicaciones de la biopsia estereotáctica.....	93
1.6.2 Pruebas de neuroimagen y biopsia estereotáctica.....	101

	Pag.
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>105</b>
2.1 Hipótesis.....	107
2.2 Objetivos.....	108
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>109</b>
3.1 Materiales	
3.1.1 Pacientes.....	111
3.1.2 Equipamiento.....	112
3.2 Métodos	
3.2.1 Procedimientos quirúrgicos.....	116
3.2.2 Construcción de la base de datos.....	121
3.2.3 Evaluación histopatológica. Clasificación.....	124
3.2.4 Estudio estadístico descriptivo y analítico.....	126
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>127</b>
A. Resultados I	
4.1 Estudio estadístico descriptivo	
4.1.1 Tamaño muestral.....	129
4.1.2 Características de los pacientes en el momento del ingreso.....	130
4.1.3 Características de la lesión cerebral.....	141
4.1.4 Peculiaridades del procedimiento quirúrgico.....	158
4.1.5 Aspectos relacionados con el diagnóstico, manejo terapéutico y pronóstico de los pacientes tras la biopsia estereotáctica.....	167
B. Resultados II	
4.2 Estudio estadístico analítico	
4.2.1 Homogeneidad entre los grupos de los distintos períodos metodológicos.....	188
4.2.2 Aspectos analíticos relacionados con el rendimiento diagnóstico de la biopsia estereotáctica.....	189
4.2.3 Aspectos analíticos relacionados con las complicaciones de la biopsia estereotáctica.....	200

	<b>Pag.</b>
4.2.4 Aspectos analíticos relacionados con la correspondencia entre diagnósticos emitidos dos por los distintos especialistas.....	208
4.2.5 Aspectos analíticos relacionados con el pronóstico de los pacientes sometidos a biopsia estereotáctica.....	221
4.2.6 Tablas resumen del estudio estadístico analítico.....	229
<b>5. DISCUSIÓN.....</b>	<b>233</b>
5.1 Factores que influyen en el rendimiento diagnóstico y las complicaciones de la biopsia estereotáctica.	
5.1.1 Factores que influyen en el rendimiento diagnóstico de la biopsia estereotáctica..	235
5.1.2 Factores que influyen en las complicaciones de la biopsia estereotáctica.....	243
5.2 Pruebas de neuroimagen y biopsia estereotáctica.	
5.2.1 Las pruebas de neuroimagen como estrategia de apoyo a la biopsia estereotáctica.....	253
5.2.2 Las pruebas de neuroimagen como estrategia de sustitución a la biopsia estereotáctica.....	256
5.3 Utilidad clínica práctica de la biopsia estereotáctica.	
5.3.1 Utilidad de la biopsia estereotáctica en lesiones de origen neoplásico.....	259
4.3.2 Utilidad de la biopsia estereotáctica en lesiones de origen no neoplásico.....	264
5.4 Innovaciones de futuro y biopsia estereotáctica.....	266
5.5 Limitaciones del estudio.....	268
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>269</b>
<b>ANEXO I. Grandes series de biopsia estereotáctica con marco.....</b>	<b>275</b>
<b>ANEXO II. Clasificación de tumores (OMS).....</b>	<b>279</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>283</b>

## **INTRODUCCIÓN**



## 1.1 PINCELADAS HISTÓRICAS EN NEUROCIRUGÍA ESTEREOTÁCTICA

Con el fin de sentar las bases acerca de la importancia del tema desarrollado en este trabajo, es necesaria, para comenzar, una breve revisión histórica del origen y desarrollo de las técnicas estereotácticas.

### 1.1.1 Definición y Nomenclatura.

La Neurocirugía Estereotáctica se define como aquella rama de la Neurocirugía encargada de alcanzar estructuras cerebrales de forma muy precisa y mínimamente invasiva con objeto diagnóstico y/o terapéutico. Esta disciplina cuenta con una historia muy rica, forjada a lo largo de los más de cien años que ya han transcurrido desde sus comienzos <sup>1</sup>.

A principios del siglo pasado, el término acuñado por los investigadores que describieron estas técnicas, para referirse a ellas, fue el de “estereotaxia”, procedente del griego στερεός, *stereós*, “tridimensional”, y τάξις, *táxis*, “ordenación” <sup>2</sup>.

Esta nomenclatura fue mantenida durante más de cincuenta años. En cambio, el creciente interés y la prolífica actividad que pronto se desarrolló en este campo, puso de manifiesto la necesidad de fundar revistas, llevar a cabo reuniones y crear sociedades para transmitir información sobre nuevos procedimientos y resultados entre los neurocirujanos y científicos atraídos por la Neurocirugía Estereotáctica. El sexto congreso mundial de *la International Society for Research in Stereoecephalotomy* celebrado en Tokio en 1973, marcó un punto de inflexión en algunos temas que venían generando gran controversia. Entre dichos temas y desde hacía años, existía una notable discusión en relación a si el término más apropiado para referirse a estos procedimientos era el que se había estado empleando hasta entonces, “estereotáxicos”, o debía ser sustituido por la expresión “estereotácticos”, con raíces procedentes del griego στερεός *stereós* “tridimensional”, y el latín *tactus* “tocar”. Tras un extenso debate y por mayoría de votos, finalmente se acordó el uso oficial de la palabra “estereotáctica”, ya que el objetivo de las técnicas que implicaban la inserción de una sonda, aguja o electrodo en el cerebro en un contexto “tridimensional”, era alcanzar o “tocar” un punto diana, más que, simplemente, definir sus relaciones y llevar a cabo, por tanto, su “ordenación” <sup>3</sup>.

En el momento actual, el convencionalismo generalmente adoptado es el de referirse a la cirugía llevada a cabo con estas técnicas, en animales, como “estereotáctica”, y la realizada en humanos, como “estereotáctica”.

Esta nomenclatura será la que se emplee durante la totalidad de nuestro trabajo.

### 1.1.2 La Neurocirugía Estereotáctica en el laboratorio de experimentación.

A finales del Siglo XIX, algunos investigadores comenzaron a mostrar un creciente interés por el estudio del comportamiento de estructuras nerviosas profundas en ciertos animales de experimentación. En este contexto, pueden ser situados los trabajos del investigador alemán Dittmar en el año 1873 <sup>4</sup>, empleando un sistema que permitía la introducción de agujas en la médula oblongata de ratas y el posterior desarrollo de estudios neurofisiológicos, y de científicos de origen ruso como Zernov que, en 1889, describió su denominado “encefalómetro” para la localización de áreas corticales <sup>5</sup>, y Altukhov, que trató de aplicarlo al ámbito clínico años más tarde <sup>6</sup>. Sin embargo, en todos los casos, la localización anatómica de las estructuras profundas

era inferida a partir de referencias anatómicas superficiales y no mediante un sistema de coordenadas.

Por ello, los orígenes de la Neurocirugía Estereotáctica tal y como la conocemos hoy en día, no pueden ser establecidos hasta los primeros años del Siglo XX, momento en el que se produjo la combinación de dos elementos clásicos y relativamente sencillos: un dispositivo de posicionamiento tridimensional y un sistema de coordenadas cartesianas <sup>7,8</sup>.

### 1.1.2.1 Sistema de posicionamiento tridimensional en animales.

En el año 1908, Sir Victor Horsley y Robert Clarke presentaron por primera vez a la comunidad científica, en su artículo *“The structure and functions of the cerebellum examined by a new method”* <sup>9</sup>, una nueva técnica que les permitía la inserción de una sonda o una aguja en estructuras cerebrales subcorticales de algunos animales de laboratorio de forma precisa. Dicho artificio, empleaba el Sistema de Coordenadas Cartesianas.

#### a) Victor A. Horsley y Robert H. Clarke.

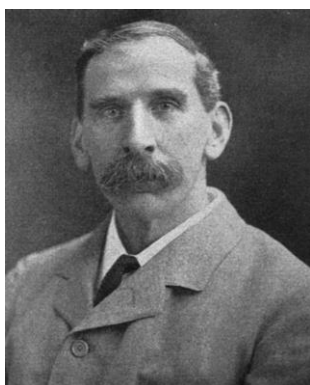


Fig. 1. Victor Horsley.

Sir Victor Alexander Haden Horsley nació en Kensington (Londres, Inglaterra) el 14 de Abril de 1857 (Figura 1). Cursó sus estudios en la Facultad de Medicina de la Universidad de Londres entre 1875 y 1881, y en ella se caracterizó por ser un destacado estudiante, especialmente en las disciplinas de Anatomía, Cirugía y Fisiología<sup>10,11</sup>. Posteriormente, sería su paso por el Real Colegio de Cirujanos de Inglaterra como *fellowship*, y la gran experiencia y habilidad que había adquirido durante el desarrollo de estudios en animales, lo que le posibilitaría una aproximación a la Neurocirugía realmente única para su tiempo, partiendo desde su condición de Neurofisiólogo <sup>12,13</sup>. Harvey Cushing encontró tan numerosas y variadas razones para admirar la técnica quirúrgica de Horsley, que acabó proclamando que *“se podía asumir que el nacimiento de la*

*Neurocirugía moderna tuvo lugar en el momento que Horsley entró a formar parte del equipo quirúrgico del Queen Square Hospital de Londres”* <sup>14,15</sup>.

Además de ser pionero en una profesión cuya práctica le exigía una gran dedicación, Horsley encontró tiempo para desarrollarse en otras facetas que también suscitaban su interés. De esta manera, en su vertiente científica formó parte del proyecto que llevó a la invención del arco estereotáctico que se presentará más adelante <sup>9,16</sup>, mientras que como director del Departamento de Patología del *University College* de Londres, fue capaz de transformarlo en un lugar de reconocido prestigio que atrajo a numerosos investigadores internacionales, fundando además, en 1891, la revista *Journal of Pathology*, que aún en nuestros días, continúa la filosofía de su fundador de servir de puente entre las ciencias básicas y la práctica clínica <sup>13</sup>.

Más allá del ámbito académico, Horsley fue un reformador social apasionado <sup>13,16</sup>, defendiendo ideas que le llevaron a ser nombrado en 1915, candidato del Partido Liberal Democrático del distrito electoral de Huddersfield <sup>18</sup>. Sin embargo, su carrera política se vería truncada por el comienzo de la I Guerra Mundial, conflicto en el que falleció a la edad de 59 años, el 15 de Julio de 1916, durante su destino en Egipto y tras una rápida enfermedad <sup>10,11,14,19,20</sup>.



**Fig. 2.** Robert Clarke.

Robert Henry Clarke nació en Londres (Inglaterra) el 9 de Octubre de 1850 (Figura 2). Hijo de Thomas Clarke, un importante miembro del *Legislative Council of Madras*, fue educado en instituciones privadas y en el *Queen's College* de Cambridge, Universidad en la que estudió Matemáticas. Durante su juventud, fue un atleta muy prominente, destacando en cricket y rugby. Fue admitido en el *St. George's Hospital* de la capital británica en 1872. Le fue concedido el diploma de M.R.C.S. (*Member of the Royal College of Surgeons*) en 1876, obteniendo posteriormente el grado en Artes y Ciencias en 1882, y la Licenciatura de Medicina en el año 1886 <sup>21</sup>.

A partir de este momento, Clarke consagró su vida plenamente a la investigación. Desarrolló sus estudios especialmente en el ámbito de la Fisiología. Realizó la mayor parte de sus trabajos en los laboratorios del *University College Hospital* en los que coincidió con Victor Horsley, iniciándose así una fructífera colaboración entre ambos <sup>9,16</sup>. Llevó a cabo la publicación de una abundante cantidad de artículos originales, siendo su principal contribución a la literatura el atlas de secciones de cerebro del gato y el mono, que fue publicado en la revista *Journal für Physiologie und Neurologie* en los años 1911 y 1914, y que contó con la asistencia fundamental de Erskine Henderson como responsable de todas las ilustraciones <sup>23,24</sup>. Aunque siempre fue sabido que era poseedor de una precaria salud, su repentino fallecimiento el 22 de Junio de 1926, supuso un importante impacto en el mundo científico de la época.

## **b) Dispositivo de posicionamiento tridimensional en animales.**

Aunque por las trayectorias personal y profesional, inicialmente, parecían una pareja improbable, la colaboración de Horsley y Clarke, con la contribución que cada uno realizó desde su propia parcela de experiencia y conocimiento, es una muestra ejemplar de la relación simbiótica que se hace posible cuando la Ciencia y la Ingeniería se encuentran. Dicha colaboración fue tan llamativa que, incluso, fue puesta como ejemplo ante los estudiantes de Ingeniería de la Universidad de UCLA en la apertura del año académico de 1950.

El proyecto de investigación responsable de que se concibiera, fabricase y aplicara en animales de experimentación el primer instrumento de estereotaxia que empleaba el Sistema de Coordenadas Cartesianas, estuvo basado en el interés de ambos científicos por establecer las relaciones anatómicas entre la corteza del cerebelo, con sus núcleos profundos y pedúnculos, y el resto del cerebro y médula espinal <sup>9,25</sup>.

El concepto y el diseño del dispositivo se atribuye de forma histórica a Clarke sin ningún género de dudas, ya que su colega Horsley así siempre lo mantuvo <sup>21,22</sup>. Aunque Clarke no tuvo un entrenamiento formal en Ingeniería, tanto sus conocimientos en Matemáticas, como la amplia y diversa educación médica general que a finales del siglo XIX era impartida en las facultades, le permitieron disponer de suficientes recursos intelectuales para ser capaz de imaginar el sistema, circunstancia que se produjo durante un viaje Egipto a principios de la década de 1890, y motivado por una convalecencia durante una enfermedad respiratoria <sup>22,26</sup>.

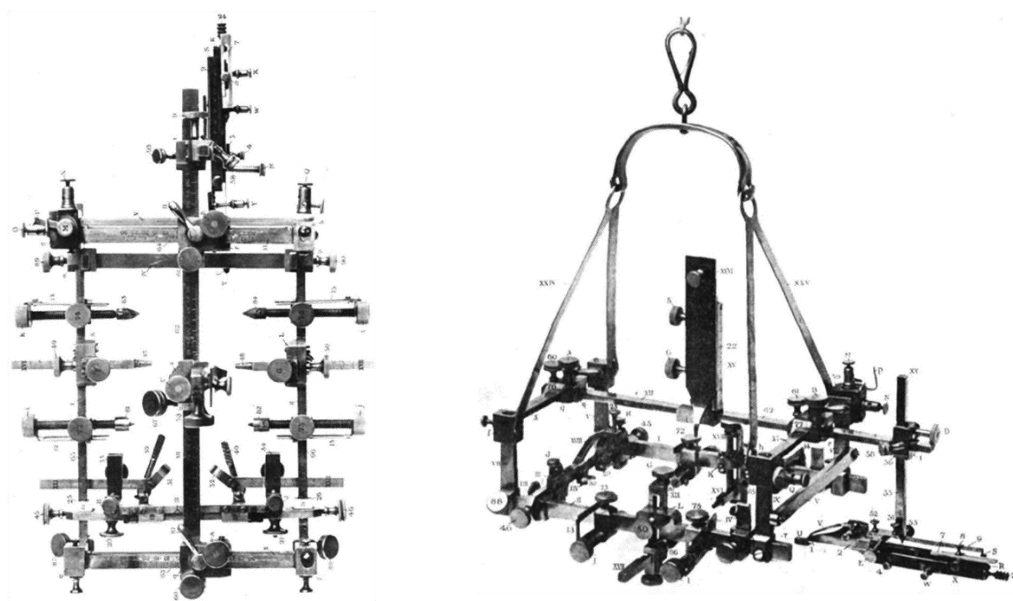
Tras su regreso a Inglaterra, presentó la idea a Horsley <sup>27</sup>, y una década más tarde, en 1905, ambos encargaron a James Swift, maquinista de la empresa *Palmer & Company* de Londres, la fabricación del primer aparato en latón, bajo unos costes totales de 300 libras <sup>28</sup>.

Los resultados del primer uso experimental de este instrumento, se obtuvieron al estudiar las consecuencias de la lesión electrolítica en condiciones estereotáxicas de los núcleos profundos del cerebelo del *Macacus Rhesus*. Fueron publicados en 1906 <sup>25</sup>. Sin embargo, serían 2 años más tarde, en 1908, cuando vería la luz el extenso y minucioso artículo al que se atribuye históricamente el inicio de la Neurocirugía Estereotáctica, bajo el título: *"The structure and functions of the cerebellum examined by a new method"* <sup>9</sup>.

Los autores dividieron su trabajo en cuatro grandes apartados.

En el primero de ellos, llevaron a cabo la pormenorizada descripción del aparato estereotáxico y los principios en los que se basaba su funcionamiento.

El dispositivo fue concebido como un sistema para la inserción de sondas y agujas intracraneales de forma precisa realizando, para ello, trayectorias horizontales o verticales. El artillugio estereotáxico consistía en un marco rígido de forma cuadrada, que podía ser sostenido firmemente a la cabeza del animal de experimentación en la orientación idónea deseada mediante tornillos insertados en el cráneo, y un conjunto de barras que se introducían en los conductos auditivos externos y se apoyaban en regiones anatómicas concretas como la raíz nasal y los rebordes orbitarios <sup>29</sup> (Figura 3).



**Fig. 3.** Aparato estereotáxico de Clarke <sup>25</sup>.

Con respecto a las bases de su funcionamiento, el principal problema al que debieron enfrentarse los autores a la hora de desarrollar un dispositivo que sirviera a sus intereses de forma adecuada, fue la imposibilidad, en términos prácticos, de proyectar las medidas de estructuras internas del cerebro sobre la superficie esférica irregular de la cabeza. Para solventarlo, recurrieron al concepto de "Topografía Craneoencefálica Rectilínea" consistente en relacionar dichas estructuras cerebrales con planos coronales, sagitales y axiales cuidadosamente definidos, con objeto de reemplazar los cálculos que deberían realizarse sobre una esfera irregular, por los que se emplearían ante las tres dimensiones de un cubo.

Con el fin de hacer posible dicho razonamiento, por un lado, emplearon el Sistema de Coordenadas Cartesiano por el que cada punto venía definido en el espacio de forma precisa

por tres coordenadas: “x” mm laterales al plano sagital, “y” mm anteriores o posteriores al plano coronal y “z” mm superiores o inferiores al plano axial, y por otro y como condición necesaria para la práctica, establecieron de forma precisa la alineación que debían seguir los planos principales de referencia con respecto a la cabeza del animal de experimentación, vinculando para ello sus trayectorias con algunas de las partes del dispositivo que la mantenía inmóvil.

De esta manera, el plano axial u horizontal que establecía la coordenada vertical o “z”, fue definido de forma similar al llamado plano de Frankfort, empleado habitualmente en Antropología <sup>30</sup>, por lo que su dirección transcurría pasando a través de ambos soportes óticos y por la lengüeta o barra del dispositivo que se situaba a la altura del anillo orbitario inferior izquierdo. El plano mediosagital que definía la coordenada lateral o “x”, debía pasar por el punto medio de la distancia entre ambos soportes óticos y mantener a la vez una trayectoria perpendicular al plano anteriormente descrito. Por último, el plano coronal responsable de la coordenada “y” o anteroposterior, pasando por ambos soportes óticos, se disponía perpendicular a los planos axial y mediosagital.

La segunda parte del trabajo del Horsley y Clarke versa sobre la técnica empleada para la elaboración de un atlas estereotáctico basado en el Sistema Cartesiano, en el que las coordenadas espaciales de una determinada estructura pudieran ser encontradas. La tercera parte de la publicación, es un espléndido tratado sobre cómo realizar lesiones electrolíticas de forma precisa, y la cuarta parte y última del escrito, describe pormenorizadamente el experimento en sí mismo y las consecuencias anatómicas, mecánicas y eléctricas derivadas de la lesión precisa y selectiva de los núcleos del cerebelo <sup>31,32</sup>.

Casi inmediatamente después de la publicación de este trabajo, Horsley y Clarke cesaron su colaboración científica de forma definitiva con gran acritud. No se conoce ningún factor concreto precipitante de este hecho. Desde el punto de vista histórico, se considera que éste fue un desenlace que parecía inevitable ante las personalidades tan opuestas que presentaban ambos investigadores y las divergencias que empezaban a surgir entre sus carreras profesionales <sup>22,33</sup>. A pesar de lo acontecido, Clarke patentó su sistema en 1914, incluyendo además una propuesta de aplicación en humanos, y dedicó mucho tiempo a mejorarlo. Los experimentos que realizó junto al oftalmólogo e ilustrador E. Erskine Henderson, permitieron crear el primer atlas estereotáctico constituido por láminas, que mostraban una amplia colección de cortes sagitales del cráneo y cerebro del gato <sup>34</sup>. La pretensión de ambos científicos era dar continuidad a este trabajo completándolo con series de secciones en los tres planos de los cerebros del gato y el mono. En cambio, la llegada de la I Guerra Mundial, que conllevó la destrucción del laboratorio, entre otros perjuicios, aplazó la finalización del proyecto hasta una década más tarde <sup>35</sup>. Durante este ínterin, Clarke modificó el diseño original del dispositivo en base a su experiencia de uso, e incorporó al marco original un arco en su plano ecuatorial que posibilitaba la inclinación de la aguja en diferentes ángulos, permitiendo movimientos de hasta 360° <sup>22</sup>.

El dispositivo estereotáctico original de Clarke fue empleado en Londres en tres ocasiones más para estudios de experimentación en animales. En el primero de ellos, Ernest Sach (1879-1958), cirujano americano, realizó investigaciones en el laboratorio de Horsley sobre el tálamo óptico que ayudaron a caracterizar esta región minuciosamente tras la publicación de sus hallazgos <sup>36</sup>. Más adelante, el neurólogo inglés S.A. Kinnier Wilson (1878-1937) hizo uso de él para estudiar los ganglios basales de 25 monos <sup>37</sup>. La última aplicación conocida del instrumento original, vino de parte del urólogo londinense F.J.F. Barrington (? -1956) que lo destinó a explorar los efectos que las lesiones cerebrales ocasionaban sobre la micción de los felinos <sup>38</sup>. Barrington falleció repentinamente en el año 1956, y entre las pertenencias de su laboratorio, salvo algunas piezas aisladas, no pudo ser hallado el sistema estereotáctico original. Serían 14 años más tarde, en 1970, cuando un técnico del *Royal Veterinary College*, institución en la que Barrington había trabajado una vez, descubrió una caja de caoba que contenía el prototipo

original de Clarke. Fue enviado al *University College* de Londres. En la actualidad, es exhibido en el *Science Museum* de Londres <sup>22</sup>.

Más adelante, dos nuevas unidades del dispositivo estereotáxico diseñado por Clarke, fueron fabricadas por *Palmer & Company* inmediatamente después de la finalización de la I Guerra Mundial, y dedicadas a la investigación en animales en E.E.U.U.

La primera de ellas fue encargada por Sachs que, tras trabajar con el sistema original, quedó muy impresionado acerca de las posibilidades del dispositivo como medio para la aproximación estereotáxica al cerebro. A su regreso a los Estados Unidos como profesor de cirugía de la *Washington University Medical School* de St. Louis, lo llevó consigo y, gracias a la amistad que mantuvo con Clarke durante años y animado por éste, repitió parte de los experimentos realizados por Horsley y Clarke encontrando que la conclusión publicada por ambos científicos en 1908 en relación a que “todas las proyecciones de la corteza van a los núcleos profundos del cerebelo” no era correcta <sup>39</sup>.

La segunda unidad fue enviada a la *Johns Hopkins University*, en Baltimore, con la condición de que dicha institución publicara el atlas estereotáxico de Clarke <sup>40</sup>.

### 1.1.2.2 Sistema de coordenadas cartesiano.

Las primeras referencias relacionadas con una primitiva Geometría de Coordenadas se sitúan en tiempos muy remotos, pudiendo ser encontrados en los escritos de dos geómetras griegos: Arquímedes (237 a.c. – 212 a.c.) y Apolonio de Perga (262 a.c. – 190 a.c.).

Sin embargo, fueron varios siglos más tarde cuando, por primera vez, pudo obtenerse una visión muy clara de esta rama de la ciencia debido a las contribuciones de René Descartes (1596 – 1650) y Pierre de Fermat (1601 – 1665), que no se limitaron sólo a fundar una de las ramas de la Geometría, la Geometría Analítica, como la conocemos actualmente, sino que, además, la auparon a un estado muy admirable de desarrollo e investigación.

Aunque la contribución a las Ciencias Exactas de ambos matemáticos franceses fue realizada casi simultáneamente, en el contexto de la revolución científica del siglo XVII y de forma independiente, en los siglos posteriores se aplicó a estas teorías el adjetivo “cartesiano” en honor a Descartes. Esta situación fue debida a que, mientras los trabajos de Fermat, recogidos bajo el título *Isagoge* (1679), nunca fueron publicados en vida de su autor, Descartes supo plasmar y transmitir hábilmente entre sus contemporáneos sus teorías acerca de la aplicación del Álgebra a la Geometría, inmortalizando de esta forma el máximo avance producido en la historia de las Matemáticas <sup>41,42,43</sup>.

- *Descartes y El método cartesiano.*

René Descartes, filósofo, matemático y físico, nació en La Haye (Francia) en 1596, produciéndose su fallecimiento en Estocolmo (Suecia) en 1650.

El joven Descartes recibió su instrucción académica entre los años 1606 y 1616 en el Colegio Jesuita de *La Flèche*, escuela considerada una de las mejores de toda Europa en esos momentos. En ella adquirió, por un lado, unos sólidos conocimientos en las Humanidades del mundo Clásico y por otro, una completa formación en las Ciencias Matemáticas. Este adiestramiento, junto con la afición personal de Descartes a la Cultura Griega, le permitió ponerse en contacto de forma precoz con los grandes tratados Matemáticos de Euclides, Arquímedes, Diofanto, Apolonio o Pappus, a la vez que se mantenía atento a los avances en Álgebra y Geometría realizados por sus contemporáneos en Francia, Italia o Alemania <sup>44</sup>, llegando así a comprender el espíritu mismo del saber matemático. Descartes estableció la Matemática como la ciencia principio básico del fundamento de la sabiduría universal y se propuso la magna empresa de su reforma por medio

de obras como *La Geometría* (1637) <sup>45</sup>, trabajo estrechamente relacionado con lo que sería la obra maestra de este autor, *El Discurso del Método* <sup>46</sup>.

*La Geometría* de Descartes es considerada, con gran unanimidad, como una de las obras fundamentales del pensamiento geométrico a lo largo de toda la Historia de la Matemática. Mediante el uso del Álgebra como herramienta algorítmica esencial, Descartes da una nueva lectura a la Geometría de los griegos, a base de elaborar un magnífico instrumento de ataque de los problemas geométricos antiguos y modernos, liberando a la Geometría de la dependencia y sometimiento a la estructura geométrica de la figura y su representación espacial, y proponiendo una forma de solución de los problemas basada en la aplicación del Análisis mediante la actuación del Álgebra. De esta forma, las reglas del método cartesiano adquieren el sentido matemático de normas para la solución de los problemas geométricos mediante ecuaciones (Figura 4).

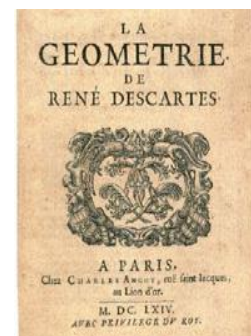


Fig. 4. *La Geometrie*.

La obra se divide en tres libros diferenciados, y a la vez, de contenidos entrelazados, presentando el escrito original 120 páginas y 48 figuras, con los siguientes títulos:

- Libro Primero: *“De los problemas que pueden construirse sin emplear más que círculos y líneas rectas”*.
- Libro Segundo: *“De la naturaleza de las líneas curvas”*.
- Libro Tercero: *“De la construcción de problemas que son sólidos o más que sólidos”*.

Debido tanto al contenido de este trabajo, como a la conveniencia de comprender los comienzos básicos de la Geometría Analítica, entre todos ellos, resultan de mayor interés histórico los Libros Primero, especialmente, y Segundo.

En el Libro Primero, Descartes fija, basándose siempre en lo establecido en *El Discurso del Método*, la metodología cartesiana que aplicará a la traducción algebraica de los problemas geométricos clásicos. Procede así a establecer algunos de los tributos más relevantes de su trayectoria matemática: la localización de un punto en el espacio y la notación matemática cartesiana <sup>47,48,49,50</sup>.

Descartes centra su atención en puntos individualizados y establece los comienzos de una sistemática de aplicación de coordenadas, esbozando un método de una universalidad que hasta ese momento era desconocida en el ámbito científico. Aunque sin mencionar los términos empleados actualmente de “eje”, “origen”, “coordenada”, “abscisa” u “ordenada”, reconoce que un sistema compuesto por dos líneas perpendiculares entre sí, podría ser empleado para identificar cualquier punto dentro de un plano. Las distancias a lo largo de cada una de estas líneas, que con posterioridad serían llamadas “eje x” y “eje y”, desde el punto de intersección entre ambas, que sería denominado “origen” o “punto fijo”, y al que normalmente se le asigna el valor de 0, hasta un punto concreto, proporciona un par de números ordenados o “coordenadas” vinculadas con el “eje x” o “abscisa” y el “eje y” u “ordenada”, que son únicos para describir la localización de ese punto <sup>51</sup>.

Con respecto a los signos de los ejes y coordenadas, resulta de interés mencionar que no pueden ser atribuidos a Descartes sino al matemático François de L'Hopital (1661-1704), que publicó uno de los textos más importantes dentro del ámbito de la Geometría Analítica <sup>52</sup> y, entre otras contribuciones, estableció signos a las coordenadas según las convenciones aún hoy en día en uso, aunque advirtió a sus lectores que se limitaría a describir los fenómenos que se verificaban dentro del ángulo (cuadrante) de las direcciones positivas de los ejes. Sería Isaac Newton (1642-1727) el primero en sacar grandes ventajas de la consideración de dichos signos, merced a lo cual logró grandes simplificaciones.

Por último y en relación al Libro I, una breve, pero no menos importante, referencia a la notación matemática instaurada por el autor en esta obra.

En sus comienzos, Descartes hace uso, bajo el influjo de su maestro, el jesuita alemán Christopher Clavius (1538-1612), de la notación cósica. Sin embargo, ya en su libro *Las Reglas para la dirección del espíritu*, publicadas en 1628<sup>53</sup> hay, quizá como secuela de la lectura de François Vieta (1540 -1603), una primera evolución hacia el simbolismo.

Como en muchas otras cuestiones, lo que Descartes aventura en las *Reglas* lo consolida en *El Discurso del Método* o en *La Geometría*. Se observa un claro perfeccionamiento de su notación matemática en el Libro I de *La Geometría*, jugando ésta un papel esencial en su magno proyecto de reforma. *La Geometría* se convertiría así, en el primer texto matemático en el que un estudiante actual no encontraría dificultad con la interpretación de la notación<sup>54,55,56</sup>.

En el Libro Segundo de *La Geometría*, el autor trata la *naturaleza geométrica de las líneas curvas*, vinculada sobre todo a dos cuestiones íntimamente ligadas: los compases cartesianos y la teoría de la proporción continua<sup>45,47,55</sup>. Además, defiende que el concepto fundamental de su método puede extenderse del plano al espacio mencionando, por primera vez, a la Geometría analítica de las tres dimensiones. En cambio, no profundizó en ella como, posteriormente, sí harían Antoine Parent (1666-1716), autor que representaría la superficie de una esfera y otros sólidos por su denominada *équation superficielle*, y Jacob Hermann (1678-1733), que consideraría tres ejes coordenados dentro de un sistema de referencia cartesiano<sup>57</sup>.

En definitiva y enlazando con los conceptos repasados del Libro I, Descartes sentó las bases para que, en la actualidad, pueda ser afirmado que, dado un punto cualquiera, su localización dentro de un espacio de  $n$  dimensiones puede ser definida de forma única por la asignación de  $n$  coordenadas a ese punto.

La aplicación de la notación matemática, así como la construcción geométrico- algebraica de las operaciones aritméticas relacionadas con el sistema de coordenadas en los que se fundamentan las técnicas estereotácticas, será revisada más en detalle en futuros apartados de esta Tesis.

### **1.1.3 La Neurocirugía Estereotáctica más allá del laboratorio de experimentación.**

Tras la presentación de su dispositivo a la comunidad científica, Clarke sugirió la posibilidad de emplearlo en humanos. Este planteamiento, junto con el diseño del dispositivo, fueron patentados en 1914. Para lograr sus propósitos, realizó algunas modificaciones sobre el aparato original, entre ellas, la posibilidad de orientar la inclinación de la aguja en muy diferentes ángulos a partir de un soporte habilitado para realizar movimientos de 360°<sup>35</sup>. En cambio, esta idea, que fue rechazada por Horsley, no prosperó y nunca se llevó a cabo su aplicación clínica.

A partir de entonces, la traslación del sistema de estereotaxia de Horsley - Clarke a humanos, fue considerada por varios investigadores, entre los que destacó el canadiense Aubrey Mussen (1873- 1975). Mussen compró uno de los sistemas originales de Horsley - Clarke mientras trabajó en el *National Hospital* de Londres entre los años 1905 y 1906. Durante varios años, llevó a cabo modificaciones manufacturadas de nuevo, con toda probabilidad, por *Palmer & Company*, que fueron finalizadas en 1918. En el marco fueron incluidos dispositivos que permitían sujetar la cabeza del paciente mediante barras insertadas en los conductos auditivos externos y un *clamp* que se fijaba al anillo orbitario inferior. A su vez, Mussen desarrolló parcialmente un atlas estereotáctico para humanos similar al desarrollado por Clarke para animales. Sin embargo, y



como había ocurrido en anteriores ocasiones, Mussen no convenció al resto de sus colegas en relación al empleo de su artilugio, por lo que lo acabó apartando definitivamente en 1940 <sup>22,58</sup>.

En la base de la escasa aplicabilidad en humanos que encontraron los científicos, a pesar de las modificaciones llevadas a cabo para su adaptación, se encontraba la variabilidad espacial individual entre cerebros humanos. Aunque el sistema de Horsley – Clarke, basado en puntos de referencia óseos craneales, era lo suficientemente preciso para la localización reproducible de estructuras subcorticales en pequeños animales, no ocurría lo mismo en el caso de los seres humanos, en los que la variabilidad en la relación espacial entre las marcas craneales y las estructuras subcorticales invalidaban el procedimiento, al hacerlo impreciso <sup>59</sup>.

### 1.1.3.1 Sistema inicial de posicionamiento tridimensional en humanos.

Partiendo del relevante problema expuesto previamente, el desarrollo de la cirugía estereotáctica en humanos, fue posible gracias al trabajo de varios investigadores independientes, entre los que destacaron los prolíficos Spiegel y Wycis en Philadelphia, y al desarrollo de la tecnología apropiada para la visualización de referencias o marcas en el interior del cerebro humano, estándonos refiriendo, concretamente, a la ventriculografía con aire.

#### a) Ernest A. Spiegel y Henry T. Wycis.

Ernest A. Spiegel nació en Viena, Austria, en 1895 (Figura 5). Se graduó en la Universidad de Viena en 1918. Entre 1918 y 1930 trabajó en el Instituto Neurológico de esta ciudad, dirigiendo, desde muy temprano, sus intereses hacia el estudio del Sistema Nervioso, llevando a cabo numerosos estudios clínicos mientras ejercía su trabajo como Neurólogo en la Policlínica de Viena. En 1930, Spiegel aceptó una plaza de Profesor y Jefe del Departamento de Neurología Experimental y Aplicada de la Facultad de Medicina de la Universidad de Temple, por lo que debió emigrar a América junto con su mujer, la bioquímica Mona Spiegel-Adolf.

En Temple, Spiegel combinó la investigación con la enseñanza, atrayendo a numerosos estudiantes de postgraduado, llegando con algunos de ellos a alcanzar colaboraciones extensas y muy productivas. Entre estos estudiantes, se encontró Henry T. Wycis, junto con el que, en 1947, describió el primer aparato de estereotáctico orientado a lograr efectos terapéuticos en seres humanos. De igual forma, ambos reconocieron la necesidad de establecer colaboraciones internacionales, para lo que organizaron el primer congreso de la Sociedad Internacional para la investigación en Estereoencefalotomía en 1958, fundando más tarde la conocida hoy como la World Society for Stereotactic and Functional Neurosurgery (WSSFN).

En 1982, Spiegel publicó el libro *“Guided Brain Operations: Methodological and Clinical Developments in Stereotactic Surgery, Contributions to the Physiology of Subcortical Structures”* <sup>60</sup>, que vino a resumir la mayor parte de las investigaciones que había llevado a cabo durante su vida profesional. De igual forma, escribió y colaboró en cerca de 420 publicaciones, además de fundar y editar las revistas científicas *Confinia Neurologica* en 1938 y *Progress in Neurology and Psychiatry* (1946). En reconocimiento a su trabajo, fue distinguido como miembro honorario de diversas sociedades, entre las que destacan la Sociedad Alemana de Neurología y la Sociedad Americana de EEG. Su fallecimiento, se produjo en el año 1985 <sup>61,62</sup>.



Fig. 5. Ernest A. Spiegel.

Henry T. Wycis nació en Bayonne, New Jersey, en 1911 (Figura 6). Realizó sus estudios en el *Grace City College* de Pennsylvania. Cursó sus estudios en Medicina en la Facultad de la Universidad de Temple, Philadelphia, en la que se graduó en el año 1938 obteniendo las mejores calificaciones de su promoción. Posteriormente, inició su residencia en Neurocirugía en la misma ciudad, donde, tras completarlos, logró un puesto como facultativo adjunto en el Servicio de Neurocirugía.

Durante su época de estudiante de Medicina, compaginó sus estudios con el baloncesto semi-profesional y el trabajo en el laboratorio de Spiegel, con el que desarrolló un atlas del cerebro humano que sería la base para el empleo del ya mencionado aparato estereotáctico, y que fue denominado “Estereoencefalotomo”. A lo largo de su vida profesional, Wycis perteneció a numerosas sociedades neuroquirúrgicas americanas y europeas, así como a las sociedades de neurología de Francia, Alemania y Escandinavia.

Aunque su compromiso con la práctica de la Neurocirugía y las investigaciones en “estereoencefalotomía” eran completas, sus intereses se extendían desde la filatelia hasta los viajes alrededor del mundo, pasando por la pesca del salmón. Cada Julio, se desplazaba hasta la Misión de los Hospitales Grenfeld en Newfoundland donde trabaja como neurocirujano. Henry T. Wycis dejó la ciudad de Temple en 1970, para trabajar en el *St. Joseph Hospital* en el que ejercería hasta su fallecimiento en el año 1972 <sup>61,63,64</sup>.



**Fig. 6.** *Henry T. Wycis.*

## **b) Dispositivo de posicionamiento tridimensional en humanos.**

Tres décadas después de la presentación del trabajo de Horsley y Clarke, Spiegel y Wycis concibieron un instrumento para el desarrollo de la neurocirugía estereotáctica en humanos, logro que fue publicado en 1947 <sup>65</sup>.

El motivo que animó a ambos investigadores a realizar su trabajo fue la esperanza de refinar la técnica de la lobotomía prefrontal, un procedimiento muy popular para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas en estos años previos al desarrollo de la medicación psicotropa, y que contaba con gran incidencia de complicaciones y déficits <sup>66</sup>. Paradójicamente, una vez que la técnica estuvo disponible, no fue empleada en psicocirugía durante muchos años.

El diseño de Spiegel y Wycis <sup>65</sup>, consistía en un anillo que era fijado y adecuado al cráneo mediante un soporte de yeso de París, que era moldeado para cada caso, sobre el que se posicionaba un soporte para la aguja o cánula que, posteriormente, sería introducida en el paciente. Este soporte, podía ser movido sobre el anillo en los planos lateral y sagital hasta llegar a alcanzar una posición perpendicular al plano horizontal del cráneo, mientras que la aguja o cánula posicionada sobre él, a su vez, podía ser inclinada en diferentes ángulos sobre el plano horizontal. El instrumento, como ya se ha mencionado, fue denominado “Estereoencefalotomo”, conservándose en la actualidad el modelo original en la Institución Smithsonian, en EEUU <sup>67</sup> (Figura 7).

Una vez que el sistema era correctamente posicionado en la cabeza del paciente, se realizaban ventanas en las regiones frontal y temporoparietal del casco de yeso, para facilitar la entrada de los Rayos X y lograr imágenes con la mejor definición posible de la glándula pineal y tálamo. De esta manera, la aplicación de una nueva tecnología en el quirófano, los equipos de Rayos X, se configuraron como una pieza esencial para el desarrollo de la neurocirugía estereotáctica en humanos.

# IN THE LABORATORY

## Stereotaxic Apparatus for Operations on the Human Brain<sup>1</sup>

E. A. SPIEGEL, H. T. WYCIS, M. MARKS, and A. J. LEE

*Department of Experimental Neurology,  
Temple University School of Medicine, Philadelphia*

Exposure of subcortical areas usually necessitates rather extensive operations. It seemed desirable, therefore, to adapt the stereotaxic technic for use on the human brain. This technic, employed thus far for animal experimentation only (1), permits one to insert a wire or a cannula accurately into a desired subcortical area with minimal injury to the cerebral cortex or the white matter.

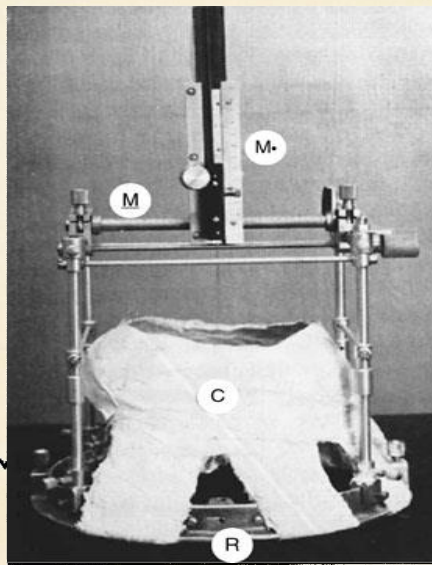


FIG. 1. Side view of stereotaxic apparatus: R = ring; C = cast of plaster of Paris; M' = millimeter scale on needle holder; M = millimeter scale for movement in sagittal direction.

Our apparatus (Figs. 1 and 2) consists of a ring (R) fixed to the skull by means of a cap of plaster of Paris (C) and a frame resting upon the ring and carrying the wire or cannula to be introduced into the brain.

<sup>1</sup> Aided by a grant from the Committee on Scientific Research, American Medical Association.

SCIENCE, October 10, 1947

The needle holder can be moved in sagittal as well as lateral directions and lowered toward the base of the skull in a direction perpendicular to the horizontal plane of the skull or, with the needle holder tilted in the frontal or sagittal plane, at other angles to the horizontal plane. The exact position of the needle in relation to the coordinates of the skull is easily determined by the millimeter scales (M, M'), and the angle between needle and horizontal plane by the scales on the protractors (P', P'').

The preoperative preparation and operative procedure consist of the following steps:

- (1) A plaster cast is prepared which fastens the ring rigidly to the shaved head in the proper position, i.e. parallel to the horizontal plane (determined by the inferior margin of the orbit and the upper border of the external auditory meatus on

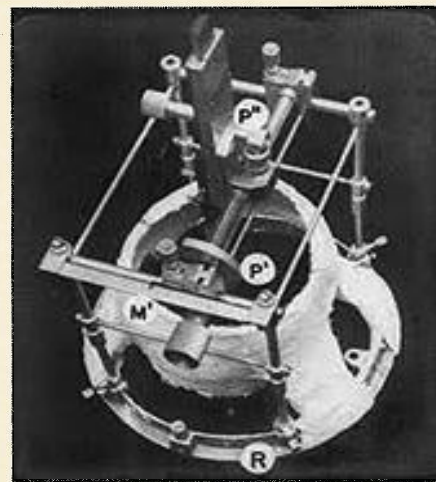


FIG. 2. Apparatus seen from above: M' = millimeter scale for movement in lateral direction; P' = protractor for tilting needle holder in frontal plane; P'' = protractor (on back of needle holder) for tilting needle in sagittal plane; R = ring.

either side). After the cast has hardened, large windows are cut in its top (field of operation) and in the frontal and temporoparietal regions (for X-ray photography of the pineal body and of the region of the thalamus). It is important that the ring with the cast can be easily removed from the skull and reapplied during operation in exactly the same position as before operation.

- (2) An X-ray picture is taken with the apparatus in situ

349

Fig. 7. Aparato estereotático de Spiegel- Wycis <sup>65</sup>.

Fotografía publicación original. Cortesía: Prof. Rafael García de Sola.

Como se ha mencionado anteriormente, en la base de la escasa aplicabilidad en seres humanos de los procedimientos estereotáticos llevados a cabo en animales, se encontraba la variabilidad anatómica. Las estructuras subcorticales humanas no podían ser alcanzadas de forma precisa a partir de marcas óseas en el cráneo, por lo que, para la localización de dichas estructuras, era mandatorio un sistema de referencia intracerebral como el que podría venir dado por las marcas anatómicas asociadas al sistema ventricular cerebral. De esta forma, la invención de los Rayos X por Roëntgen en el año 1896 y su aplicación por parte de Dandy en 1918 para la realización de ventriculografías cerebrales, fueron claves para la visualización de marcas cerebrales internas

asociadas al tercer ventrículo, desde las que podían ser hechas medidas que permitieran localizar cualquier estructura cerebral <sup>26,31,59</sup>.

En el caso del aparato estereotáctico de Spiegel y Wycis, era tomada una radiografía con el dispositivo implantado y con la aguja o cánula situada en la “posición cero” (punto de cruce entre los planos interaural y mediosagital), antes y después de llenar el sistema ventricular del paciente con aire. A partir de esta placa, las coordenadas del punto target eran calculadas <sup>65</sup>. En su trabajo inicial de 1947, la glándula pineal calcificada era usada como punto de referencia a partir del cual hacer las medidas. En cambio, y posteriormente, Spiegel y Wycis se centrarían en la comisura posterior y primera parte del acueducto con objeto de llevar a cabo sus cálculos <sup>32</sup>.

Para la localización de estructuras subcorticales de manera estandarizada, los investigadores desarrollaron un atlas estereotáctico humano que se sustentaba sobre las marcas o puntos de referencia proporcionados por el sistema ventricular. El atlas consistía en una colección de fotografías de cortes coronales del cerebro humano, que habían sido cortados a intervalos constantes en relación a la comisura posterior y a la línea media. Estos cortes coronales eran fotografiados con una plantilla milimetrada situada alrededor de los bordes de cada corte. Utilizando la plantilla milimetrada, el neurocirujano podía medir sencillamente la altura y lateralidad de la diana subcortical situada en uno de los cortes coronales, conociendo la distancia de este punto a la comisura posterior. De esta manera, las coordenadas para la mayoría de los objetivos podían ser obtenidas por este procedimiento, lo que facilitó el desarrollo de las técnicas estereotácticas <sup>59</sup>.

Los primeros casos en los que fue empleado el “Estereoencefalotomo” pertenecieron al ámbito de la psicocirugía, realizando lesiones en la región medial de los núcleos del tálamo, a fin de reducir la reactividad emocional severa mediante una técnica menos drástica que la lobotomía prefrontal <sup>31,32,59,65,67</sup>. En cambio, muy pronto, ambos científicos emplearon la técnica de la estereoencefalotomía para tratar una amplia variedad de desórdenes neurológicos tales como epilepsia, parkinsonismo y dolor intratable, hechos que tuvieron como consecuencia la publicación de más de 200 trabajos y un libro <sup>63</sup>. La mortalidad operatoria relacionada con estos procedimientos fue, inicialmente, del 2% <sup>68</sup>, para, pocos años más tarde, situarse en el 1%, que es el porcentaje mantenido actualmente <sup>69</sup>.

Finalmente, y para subrayar el importante papel realizado por estos investigadores, mencionar que durante los primeros 20 años de cirugía estereotáctica, Spiegel y Wycis probaron la mayoría de las indicaciones y dianas, y fueron pioneros en casi todas las áreas propias de la Neurocirugía Funcional y Estereotáctica.

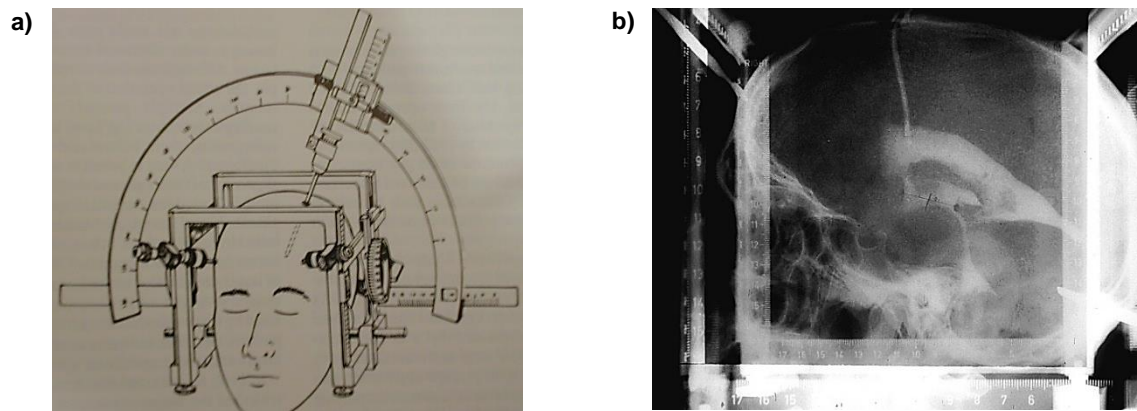
### **1.1.3.2 Otros sistemas de posicionamiento tridimensional en humanos.**

Inspirados en Spiegel y Wycis, y una vez que la cirugía estereotáctica en humanos había sido introducida, un gran número de neurocirujanos de diversos lugares del planeta, desarrollaron y emplearon sus propios aparatos estereotácticos, hecho que desembocó en un rápido avance de este nuevo campo.

Lars Leksell regresó a Suecia tras visitar la Universidad de Temple y diseñó su aparato estereotáctico como medio para alcanzar estructuras subcorticales, al que nos referiremos en próximos capítulos, en el año 1948 <sup>70</sup> (Figura 8). En Francia, y un año más tarde, en 1949, Tailarach publicó la descripción de su instrumento, dispositivo que permitía la inserción ortogonal y simultánea de instrumental, por ejemplo, uno o varios electrodos, a través de una matriz referencial fija <sup>71</sup> (Figura 9). De igual modo, Riechert y Wolff en Alemania <sup>72</sup> (72), Bailey y Stein en Estados Unidos <sup>73</sup> y Narabayashi en Japón <sup>74</sup> presentaron sus respectivos instrumentos estereotácticos. Durante la década de los años 50 fueron diseñados, al menos, 40 dispositivos para la práctica de las técnicas estereotácticas en humanos, y gran número de centros

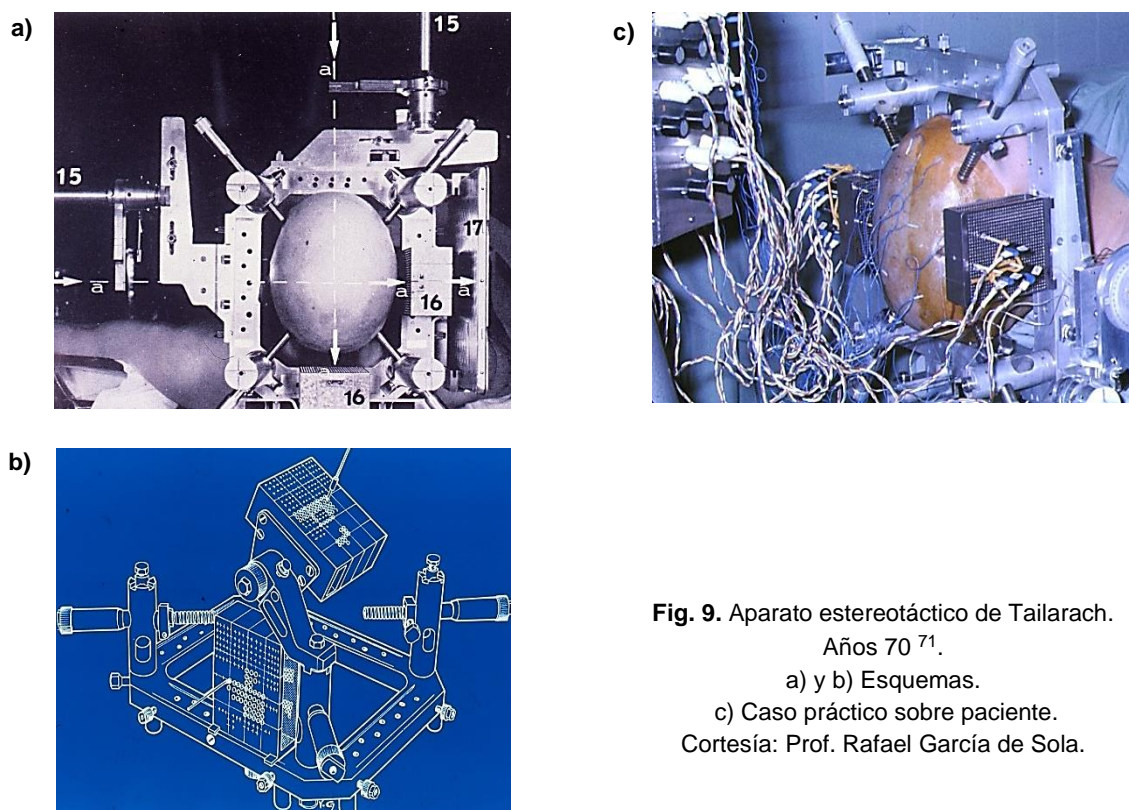


comenzaron a destacar por sus investigaciones en estos procedimientos, de tal forma que, en el año 1969, tras poco más de 20 años desde la publicación del primer caso, se estimó que, aproximadamente, 37.000 procedimientos estereotácticos ya habían sido llevados a cabo <sup>75</sup>.



**Fig. 8.** Aparato estereotáctico de Leksell, Modelo D. Años 70 <sup>70</sup>.

a) Esquema. b) Caso práctico sobre paciente. Ventriculografía. Cortesía: Prof. Rafael García de Sola.



**Fig. 9.** Aparato estereotáctico de Tailarach.

Años 70 <sup>71</sup>.

a) y b) Esquemas.

c) Caso práctico sobre paciente.

Cortesía: Prof. Rafael García de Sola.

Hasta aquí, un breve resumen histórico de los orígenes de la Neurocirugía Estereotáctica que, como autor de esta Tesis, considero fundamental para entender la importancia de una técnica neuroquirúrgica, la biopsia estereotáctica, que, con su importante versatilidad, actualmente constituye una pieza fundamental dentro del *armamentarium* quirúrgico de todo Servicio de Neurocirugía.

## 1.2 MATEMÁTICAS Y TÉCNICAS ESTEREOTÁCTICAS.

Las técnicas estereotácticas logran ser precisas fundamentándose en la cuantificación matemática de la información procedente del espacio geométrico. Esta información espacial puede ser manipulada, permitiendo establecer una correspondencia entre ella y las estructuras anatómicas de un atlas o una prueba de imagen para que, finalmente, nuestros instrumentos quirúrgicos alcancen los objetivos deseados.

En los albores de la neurocirugía estereotáctica clásica, los profesionales de esta especialidad conformaban un reducido grupo que se distinguía por poseer un interés común por la neurofisiología y una instrumentación quirúrgica que requería de gran minuciosidad durante su empleo. Aunque la instrumentación empleada para estos procedimientos presentaba una naturaleza muy modesta, eran imprescindibles para su manejo intuición y, especialmente, unos conocimientos matemáticos que resultaran suficientes <sup>51</sup>.

De esta manera, para una mejor comprensión de los principios que rigen el funcionamiento de las técnicas en los que se fundamenta este trabajo, las técnicas estereotácticas basadas en sistemas de coordenadas, es útil revisar algunos conceptos básicos tanto de Geometría elemental, como de la ya mencionada en apartados previos, Geometría analítica.

### 1.2.1 Geometría elemental.

Se conoce como Geometría elemental a aquella rama de las Matemáticas que se ocupa, o bien del estudio de las figuras planas, que son aquellas que cuentan únicamente con las dos dimensiones de largo y ancho: Geometría elemental plana, o bien del estudio de los cuerpos geométricos provistos de largo, ancho, altura y profundidad: Geometría elemental del espacio. El concepto de vector y sus propiedades, pertenecen al ámbito de la geometría elemental y constituyen la base de la Geometría analítica y sus diversos sistemas de coordenadas <sup>76,77</sup>.

#### 1.2.1.1 El vector y sus propiedades.

##### a) Concepto de vector.

Se denomina vector (en el espacio real) a un segmento orientado  $\overrightarrow{AB}$ , con el origen en el punto  $A$  y con el extremo en el punto  $B$ , que se puede trasladar paralelamente a sí mismo. Por lo tanto, se considera que dos segmentos orientados  $\overrightarrow{AB}$  y  $\overrightarrow{A_1B_1}$ , que tienen longitudes iguales  $|AB| = |A_1B_1|$  y una misma dirección, determinan un mismo vector  $a$ , y en este sentido se escribe  $a = \overrightarrow{AB} = \overrightarrow{A_1B_1}$  (Figura 10).

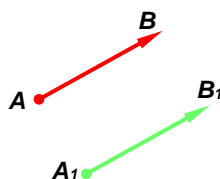


Fig. 10. Vector  $a$ .

## b) Propiedades del vector.

- *Suma y resta de vectores.*

Por definición, un número finito de vectores  $a, b, c, \dots$ , se suman según la regla de la clausura de la cadena de estos vectores. De esta manera, para llevar a cabo la suma de dos o más vectores libres, se hacen coincidir sucesivamente los orígenes con los extremos de los vectores que forman parte de la suma, siendo el vector resultado aquel que tiene como origen, el origen del primer vector, y como extremo, el extremo del último vector. Las coordenadas de este vector se obtienen sumando las coordenadas de cada uno de los vectores (Figura 11).

$$a + b = (a_1, a_2) + (b_1, b_2) = (a_1 + b_1, a_2 + b_2) \quad \text{Fórmula 1}$$

Para restar dos vectores libres,  $a - b$ , se toman vectores equipolentes a ambos que tengan el mismo origen, siendo la diferencia el vector que tiene el origen en el extremo de  $a$ , y el extremo en el extremo de  $b$ . Las coordenadas del vector diferencia se calculan restando las coordenadas de cada uno de los vectores (Figura 12).

$$a - b = (a_1, a_2) - (b_1, b_2) = (a_1 - b_1, a_2 - b_2) \quad \text{Fórmula 2}$$

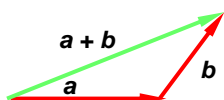


Fig. 11. Suma de vectores.

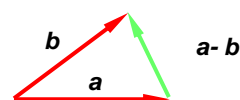


Fig. 12. Resta de vectores.

- *Producto de vectores por números reales y producto escalar de vectores.*

Por definición, el producto  $a\alpha = \alpha a$  de un vector  $a$  por un número  $\alpha$ , o bien el producto del número  $\alpha$  por el vector  $a$ , es un vector cuya longitud es igual a  $|a\alpha| = |\alpha| \cdot |a|$  y cuya dirección coincide con la de  $a$  si  $\alpha > 0$  y es opuesta a la de  $a$  si  $\alpha < 0$ . Conocido esto, se puede establecer:

- Si  $\alpha = 0$ , la longitud  $\alpha a$  es igual a  $0$  y el vector  $a\alpha$  se convierte en el vector nulo, es decir en un punto, el cual carece de dirección.
- Un vector  $e$  se llama *unitario*, si su longitud es igual a  $1$ , es decir si  $|e|$  es igual a  $1$ . Si  $b = \alpha \cdot e$  y  $e$  es un vector unitario, entonces  $|b| = |\alpha|$ , ya que  $|b| = |\alpha| \cdot |e| = |\alpha| \cdot 1 = |\alpha|$ .

Se llama producto escalar de dos vectores  $a$  y  $b$ , al número  $(a, b)$  que es igual al producto de las longitudes de estos vectores por el coseno del ángulo  $\omega$  formado por ellos:

$$a \cdot b = (a, b) = |a| |b| \cos (a, b) = |a| |b| \cos \omega \quad \text{Fórmula 3}$$

El producto escalar de dos vectores posee las propiedades:

$$(a, b) = (b, a)$$

**Fórmula 4**

$$(a, b + c) = (a, b) + (a, c)$$

**Fórmula 5**

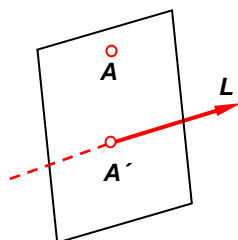
$$(a, \alpha b) = \alpha (a, b)$$

**Fórmula 6**

### 1.2.1.2 Proyecciones vectoriales.

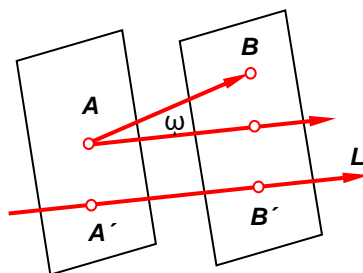
#### a) Concepto.

Se llama proyección de un punto  $A$  sobre una recta  $L$ , al punto  $A'$  en el que se corta la recta  $L$  con el plano que pasa por el punto  $A$  y es perpendicular a la recta  $L$  (Figura 13).



**Fig. 13.** Proyección de un punto.

Tomemos una recta orientada  $L$  y un vector  $a = \vec{AB}$ . Se llama proyección del vector  $a = \vec{AB}$  sobre la recta orientada  $L$  al vector  $\vec{A'B'}$ , donde  $A'$  y  $B'$  son las proyecciones de los puntos  $A$  y  $B$ , respectivamente, sobre  $L$ . La proyección del vector  $a$  sobre la recta orientada  $L$  se denota por  $pr_L a$ . (Figura 14).



**Fig. 14.** Proyección de un vector.

Dada una recta orientada  $L$ , las proyecciones  $\vec{A'B'}$  de cualquier vector  $\vec{AB}$  sobre  $L$ , están situadas en  $L$  y llevan la misma dirección que  $L$  o la dirección opuesta. Si el vector  $\vec{AB}$  es nulo o es perpendicular a  $L$ , entonces, evidentemente, su proyección sobre  $L$  es un vector nulo, que no tiene dirección.



## b) Propiedades de las proyecciones de los vectores.

Las proyecciones numéricas de los vectores  $a$  y  $b$  sobre una dirección dada  $L$ , poseen las propiedades siguientes:

- *Primera propiedad:*

$$pr_L a + pr_L b = pr_L (a + b) \quad \text{Fórmula 7}$$

Esta propiedad se demuestra (Figura 15),

$$\overrightarrow{pr_L a} + \overrightarrow{pr_L b} = \overrightarrow{A'B'} + \overrightarrow{B'C'} = \overrightarrow{A'C'} = \overrightarrow{pr_L c} = \overrightarrow{pr_L (a + b)} \quad \text{Fórmula 8}$$

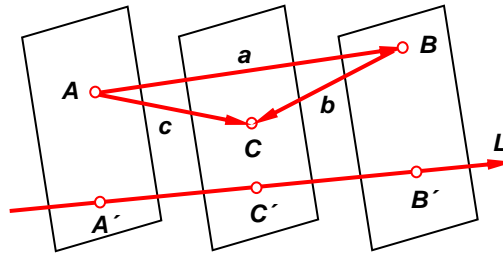


Fig. 15. Primera propiedad.

- *Segunda propiedad:*

$$pr_L (\alpha a) = \alpha \cdot pr_L a \quad \text{Fórmula 9}$$

Considerando que el ángulo formado por el vector  $a$  y la dirección de  $L$  es igual a  $\omega$  (ver Figura 14), y que  $\alpha$  es un número real, se tiene:

- Si  $\alpha = 0$ ,

Se anulan el primer y segundo miembro de la ecuación

- Si  $\alpha > 0$ ,

$$pr_L (\alpha a) = |\alpha a| \cos \omega = \alpha |a| \cos \omega = \alpha pr_L a \quad \text{Fórmula 10}$$

- Si  $\alpha < 0$  entonces,

$$pr_L (\alpha a) = |\alpha a| \cos (\pi - \omega) = \quad \text{Fórmula 11}$$

$$- \alpha |a| \cos (\pi - \omega) = \alpha |a| \cos \omega = \alpha pr_L a$$

Hay que tener en cuenta que si  $\varphi < 0$ , la dirección del vector  $\varphi a$  es opuesta a la del vector  $a$ , y si  $a$  forma con  $L$  el ángulo  $\omega$ , entonces  $\varphi a$  forma con  $L$  el ángulo  $\pi - \omega$ .

## 1.2.2 Geometría analítica: Sistemas de Coordenadas.

La Geometría analítica, Geometría de coordenadas o Geometría cartesiana es considerada, desde el punto de vista matemático clásico, como aquella disciplina encargada del estudio de los cuerpos geométricos empleando como herramientas fundamentales un sistema de coordenadas y el álgebra.

### 1.2.2.1 Concepto y tipos de sistemas de coordenadas.

En geometría, se denomina sistema de coordenadas al método que emplea uno o más números, denominados coordenadas, para establecer de forma única la posición de un punto o de cualquier otro objeto geométrico <sup>78</sup>. El orden en el que se presentan las coordenadas es significativo y pueden venir representadas por números o letras <sup>79</sup>.

Existen diversos tipos de sistemas de coordenadas, a saber: sistema de coordenadas cartesianas o rectangulares, sistema de coordenadas polares, sistema de coordenadas cilíndricas, sistema de coordenadas esféricas, sistema de coordenadas geográficas, sistema de coordenadas curvilíneas generales y sistemas de coordenadas curvilíneas ortogonales.

Los más sencillos vienen definidos sobre el espacio euclídeo o “espacio plano”, aunque también es posible construirlos sobre variedades con curvatura.

Todos estos sistemas son matemáticamente equivalentes. En nuestro trabajo, como ya veremos más adelante, es de interés el desarrollo más detallado de los principios elementales que rigen el sistema de coordenadas cartesianas o, también llamado, de coordenadas rectangulares, y el sistema de coordenadas polares.

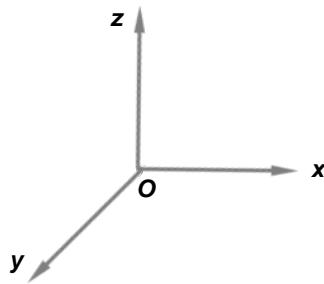
### 1.2.2.2 Sistema cartesiano o rectangular de coordenadas.

Mientras que, en los apartados anteriores, hemos estudiado a los vectores desde el punto de vista de la Geometría elemental, pasaremos ahora a ocuparnos de la descripción analítica de los vectores y los puntos del espacio mediante números, entrando así en el ámbito de la Geometría analítica <sup>80,81,82</sup>.

#### a) Concepto.

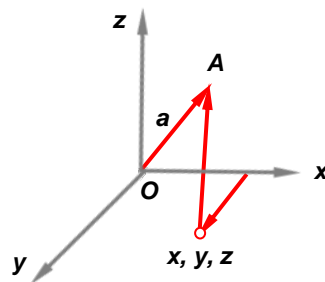
Las coordenadas cartesianas o coordenadas rectangulares, son un tipo de coordenadas ortogonales empleadas en espacios euclídeos.

Introduzcamos en el espacio un sistema rectangular de coordenadas  $x, y, z$ , es decir, tres rectas orientadas y perpendiculares entre sí (ortogonales), que pasen por un punto  $O$ , denominadas *ejes de coordenadas*  $x, y, z$ . El punto  $O$ , se llama *origen de coordenadas* y es su punto de referencia. En él, el valor de todas las coordenadas del sistema es nulo, y es a partir del que se determinan los signos, positivo o negativo, del número real que representa a cualquier punto dentro de este espacio (Figura 16):



**Fig. 16.** Eje de Coordenadas.

Tomemos un punto arbitrario  $A$  del espacio tridimensional. El segmento orientado  $\vec{OA}$  se llama *radio vector*, o vector de posición, del punto  $A$ . A su vez, el radio vector determina un vector  $a$  ( $a = \vec{OA}$ ), que se puede trasladar en el espacio paralelamente a sí mismo. Las proyecciones numéricas del radio vector  $a$  sobre los ejes  $x$ ,  $y$ ,  $z$ , las denotaremos por  $x$ ,  $y$ ,  $z$ , respectivamente por convención, ya que cualquier letra podría ser empleada <sup>77</sup>. Estas son las coordenadas del punto  $A$ : la coordenada “ $x$ ” se llama *abscisa*, la coordenada “ $y$ ” se llama *ordenada* y la coordenada “ $z$ ” se llama *z-coordenada* (cota) del punto  $A$  (Figura 17).



**Fig. 17.** Proyección de un punto  $A$ .

Entre los puntos  $A$  del espacio y sus radios vectores  $\vec{OA}$ , o lo que es lo mismo, las ternas de números  $(x, y, z)$  que representan las coordenadas del punto  $A$ , o bien, las proyecciones de  $\vec{OA}$  sobre los ejes, existe una correspondencia biyectiva. En virtud de esto, no hay lugar a confusión si a la terna de números  $(x, y, z)$  se la denomina punto  $A$ , cuyas coordenadas son los números dados, o vector  $a$ , que tiene como proyecciones esos mismos números.

Siguiendo con el razonamiento, escribiremos  $a = (x, y, z)$  y diremos que  $a$  ó  $(x, y, z)$  es un vector, que es igual al radio vector del punto  $A$  y que tiene las coordenadas  $x$ ,  $y$ ,  $z$ . De la misma manera, se puede considerar que el vector  $a$  es igual a algún otro segmento orientado  $\vec{CD}$  igual a  $\vec{OA}$  ( $\vec{CD} = \vec{OA}$ ), es decir, que tenga la misma dirección y la misma longitud que  $\vec{OA}$ . En este caso, las proyecciones de  $a$  sobre los ejes de coordenadas se denotan frecuentemente con  $a_x$ ,  $a_y$ ,  $a_z$  y se escribe  $a = (a_x, a_y, a_z)$ .

## b) Propiedades.

- *Suma, resta y producto en el sistema cartesiano.*

De la definición de vector como segmento orientado que se puede trasladar en el espacio paralelamente a sí mismo, se deduce que dos vectores  $a = (x_1, y_1, z_1)$  y  $b = (x_2, y_2, z_2)$  son iguales si, y sólo si, se cumplen simultáneamente las igualdades:

$$x_1 = x_2, y_1 = y_2, z_1 = z_2 \quad \text{Fórmula 12}$$

De la misma manera, son válidas las igualdades:

$$(x, y, z) \pm (x', y', z') = (x \pm x', y \pm y', z \pm z') \quad \text{Fórmula 13}$$

$$\alpha (x, y, z) = (\alpha x, \alpha y, \alpha z) \quad \text{Fórmula 14}$$

A partir de la igualdad, Fórmula 13, se deduce que la proyección de la suma o la diferencia de dos vectores sobre el eje x, sobre el eje y, y sobre el eje z, es igual a la suma o a la diferencia de las proyecciones de los sumandos.

A partir de la igualdad, Fórmula 14, se deduce que la proyección del vector  $\alpha a$  (sobre el eje x, sobre el eje y, y sobre el eje z) es igual al producto de  $\alpha$  por la proyección de  $a$ .

- *Transformaciones en el sistema cartesiano.*

En los fundamentos de los procedimientos estereotácticos, encontramos la indisoluble correspondencia entre los múltiples espacios de coordenadas dados por las pruebas de imagen radiológicas y el sistema estereotáctico intraoperatorio. De esta manera, es necesaria una mención a las 3 transformaciones elementales que pueden ser planteadas a partir de un sistema de coordenadas rectangulares para la comprensión, más adelante, de las estrategias de registro y correspondencia empleadas en estas técnicas<sup>78,79,83</sup>.

En el sistema de coordenadas cartesianas pueden considerarse 3 transformaciones elementales: Traslación del origen, Rotación alrededor del origen y Escalado del sistema.

### - Traslación del origen.

Suponiendo un sistema de coordenadas inicial denominado  $S1$  con origen en  $O$  y ejes  $x, y$  y  $z$ , de tal forma que  $S1 = (O1; x, y, z)$ , las coordenadas de un punto  $A$  dado en el sistema  $S1$  vendrían dadas por  $A = (x_A, y_A, z_A)$ .

Dado ahora un segundo sistema de referencia nombrado como  $S2$  con origen, tras movimiento de traslación desde  $O$ , en  $O'$  y ejes  $x', y'$  y  $z'$  de tal forma que  $S2 = (O2; x', y', z')$ .

Siendo los centros de coordenadas de los sistemas  $O$  y  $O'$  puntos distintos, y los ejes  $x, x'; y, y'; z, z'$ , paralelos dos a dos, tenemos que las coordenadas de  $O'$  respecto a  $S1$  serían:

$$O' = (x_O; y_O; z_O)$$

De esta manera, las nuevas coordenadas del punto A en el sistema de coordenadas S2, vendrían dadas por:

$$A' = (x'_A, y'_A, z'_A)$$

Dados los puntos O, O' y A, tenemos la suma de vectores:

$$\overline{OA} = \overline{OO'} + \overline{O'A} \quad \text{Fórmula 15}$$

A partir de esta fórmula, despejando, puede ser obtenido:

$$\overline{O'A} = \overline{OA} - \overline{OO'} \quad \text{Fórmula 16}$$

Adecuando la nomenclatura, obtendremos entonces:

$$(x'_A, y'_A, z'_A) = (x_A, y_A, z_A) - (x_{O'}, y_{O'}, z_{O'})$$

Separando los vectores por coordenadas obtendremos (Figura 18):

$$x'_A = x_A - x_{O'}$$

$$y'_A = y_A - y_{O'}$$

$$z'_A = z_A - z_{O'}$$

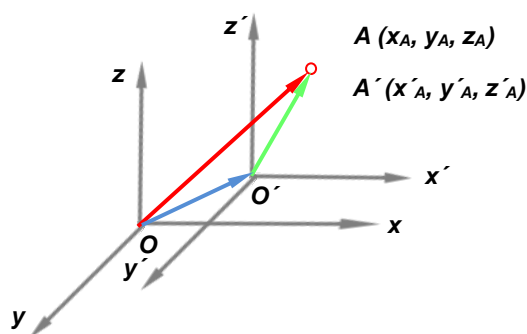


Fig. 18. Traslación del origen.

- Rotación alrededor del origen.

Para una mayor facilidad en la comprensión de esta propiedad del sistema de coordenadas cartesiano, realizaremos su descripción situando este sistema de referencia en un plano y no en el espacio, como en el resto de propiedades.

Dado un sistema de coordenadas en el plano  $S1$ , con origen en  $O$  y ejes  $x$  e  $y$ , denominado de esta manera  $S1 = (O; x, y)$ , y una base ortonormal de este sistema  $B1 = (i, j)$ , un punto  $A$  del plano, se representará en este sistema según sus coordenadas  $A = x_A i + y_A j$ .

Para un segundo sistema  $S2$  de referencia, girado un ángulo  $\alpha$  respecto al primero, con origen en  $O'$  y ejes  $x'$  e  $y'$ , tendremos que  $S2 = (O'; x', y')$ , con una base ortonormal  $B2 = (i', j')$ . Al cálculo de las coordenadas del punto  $A$  inicial, respecto a este segundo sistema de referencia, girado respecto al primero, se denomina rotación alrededor del origen siendo su representación,  $A' = x'_A i' + y'_A j'$ .

Es importante señalar que el punto  $A$  y  $A'$  son el mismo punto  $A = A'$ . Se emplea una denominación u otra, para indicar el sistema de referencia empleado. El valor de las coordenadas respecto a uno u otro sistema, sí son diferentes, y es lo que se pretende calcular.

De esta forma, la representación de  $B1$  en  $B2$  es:

$$i = \cos \alpha i' - \sin \alpha j'$$

**Fórmula 17**

$$j = \sin \alpha i' + \cos \alpha j'$$

Dado que el punto  $A$  en  $B1$  es  $A = x_A i + y_A j$ , con la transformación anterior tenemos:

$$A = x_A (\cos \alpha i' - \sin \alpha j') + y_A (\sin \alpha i' + \cos \alpha j')$$

**Fórmula 18**

$$A = x_A \cos \alpha i' - x_A \sin \alpha j' + y_A \sin \alpha i' + y_A \cos \alpha j'$$

Si reordenamos la formula obtendremos:

$$A = i' (x_A \cos \alpha + y_A \sin \alpha) + j' (-x_A \sin \alpha + y_A \cos \alpha)$$

Como, tal como hemos mencionado anteriormente,  $A = A'$ , tenemos que:

$$A' = i' (x_A \cos \alpha + y_A \sin \alpha) + j' (-x_A \sin \alpha + y_A \cos \alpha)$$

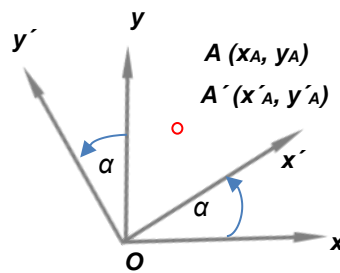
**Fórmula 19**

De la misma forma, tal y como conocíamos,  $A' = x'_A i' + y'_A j'$ , lo que, por identificación de términos, nos lleva a concluir que las coordenadas de  $A$  en  $B2$ , en función de las coordenadas de  $A$  en  $B1$  y de una rotación alrededor del origen con un ángulo de  $\alpha$ , son (Figura 19):

$$x'_A = x_A \cos \alpha + y_A \sin \alpha$$

**Fórmula 20**

$$y'_A = -x_A \sin \alpha + y_A \cos \alpha$$



**Fig. 19.** Rotación del origen.

#### - Escalado del sistema.

Sea un punto con coordenadas  $(x, y, z)$  en el espacio, si se cambia la escala de los ejes en un factor  $\alpha$ , las coordenadas de dicho punto en el nuevo sistema de coordenadas pasarán a ser:

$$(x', y', z') = (\alpha x, \alpha y, \alpha z)$$

**Fórmula 21**

El espacio real cuya geometría hemos estudiado se llama espacio tridimensional, pues se define por tres ejes ortogonales igualmente escalados, y sus puntos se expresan de un modo natural mediante ternas de números reales. Matemáticamente, puede ser denotado como  $R3$ .

De igual forma, en caso de que nos encontremos ante un plano arbitrario, entonces lo denotaremos, naturalmente, por  $R2$ . El plano  $R2$ , se define por dos ejes ortogonales igualmente escalados, y se puede considerar un sistema rectangular de coordenadas  $x_1, x_2$ , mediante el cual, un punto arbitrario de  $R2$ , o bien, su radio vector, se puede expresar por un par de números  $(x_1, x_2)$ . Las operaciones de adición, sustracción y multiplicación por un número para los vectores pertenecientes al plano cumplen, evidentemente, todas las condiciones que hemos ido obteniendo anteriormente.

La generalización de los espacios  $R2$  y  $R3$  es el espacio  $Rn$ , donde  $n$  es un número natural arbitrario. Finalmente, mencionar que el espacio  $Rn$  para  $n > 3$ , aunque se trata de una invención matemática, ha demostrado ser históricamente un pilar fundamental para la resolución y comprensión de problemas complejos.

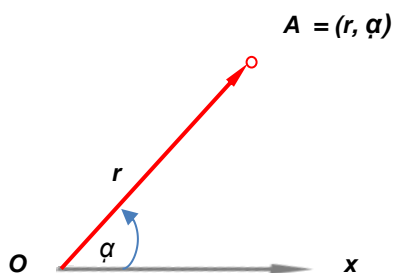
### 1.2.2.3 Sistema de coordenadas polares.

#### a) Concepto.

El concepto de sistema de coordenadas polares, aparece por primera vez en el año 1736, tras la invención de la geometría analítica. Se debe a Isaac Newton que, en esa fecha, introdujo en su libro "Método de las fluxiones" <sup>84</sup> ocho nuevos sistemas de coordenadas para la resolución de problemas relativos a tangentes o curvas. Se trata de un sistema bidimensional.

Como ya ha sido establecido, un punto arbitrario  $A$  del espacio bidimensional en el sistema rectangular de coordenadas, viene dado por las coordenadas  $x$  e  $y$ . De igual forma, podemos identificar cada punto del plano por otras dos coordenadas: una, es la distancia que separa al punto  $A$  del origen de coordenadas  $O$ , distancia que viene dada por  $r$ , y otra el ángulo  $\alpha$  que

forma el segmento que une  $A$  con el origen, con el eje polar. La coordenada  $r$  se denomina módulo de  $A$  o coordenada radial, y la coordenada  $\varphi$ , argumento de  $A$  o coordenada angular, y el par  $(r, \varphi)$  se denominan coordenadas polares de  $A$  <sup>85</sup> (Figura 20).



**Fig. 20.** Coordenadas polares.

Las coordenadas del origen en este sistema vienen dadas por  $(0, 0^\circ)$ . El valor de  $\varphi$  decrece en sentido horario, y su signo es negativo, y crece en sentido anti-horario y su signo es, entonces, positivo. Este ángulo se expresa, normalmente, en grados o radianes

Un aspecto importante a considerar en los sistemas de coordenadas polares, es que un mismo punto del plano, puede representarse con un número infinito de coordenadas diferentes, aspecto que no ocurre en el sistema de coordenadas cartesianas, donde la correspondencia es biunívoca.

#### **b) Relación entre sistema de coordenadas polares y sistema de coordenadas cartesianas.**

En el plano de ejes  $x$  e  $y$  con centro de coordenadas en el punto  $O$ , se puede establecer un sistema de coordenadas polares de un punto  $A$  del plano, definidas por la distancia  $r$  al centro de coordenadas, y el ángulo  $\varphi$  del vector de posición sobre el eje  $x$  <sup>85</sup>.

La relación entre el sistema de coordenadas polares y el sistema de coordenadas cartesianas, viene dada por las igualdades (Figura 21):

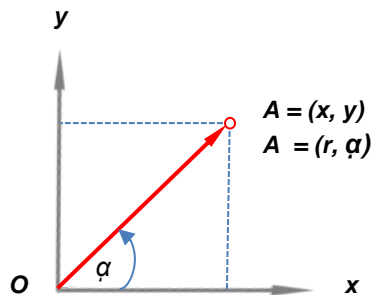
$$x = r \cos \varphi \quad \text{Fórmula 22}$$

$$y = r \sin \varphi \quad \text{Fórmula 23}$$

Mientras que, recíprocamente y aplicando el teorema de pitágoras, se verifica que:

$$r = \sqrt{x^2 + y^2} \quad \text{Fórmula 24}$$

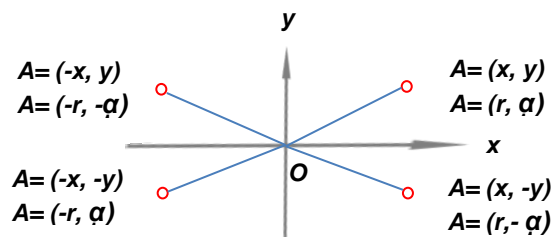




**Fig. 21.** Relación entre sistemas de coordenadas cartesianas y polar.

Además, entre el sistema de coordenadas polar y cartesiano, existe una simetría en relación a sus coordenadas.

Dado un punto A de coordenadas cartesianas  $(x, y)$ , el simétrico del punto A, respecto al eje Oy, tiene por coordenadas  $(-x, y)$ . Por otra parte, el simétrico de A, respecto al origen Ox, tiene por coordenadas  $(x, -y)$ . Finalmente, el simétrico del punto A, respecto del origen O, tiene por coordenadas  $(-x, -y)$ . Algo muy similar podemos realizar con coordenadas polares (Figura 22):



**Fig. 22.** Simetría de coordenadas entre sistemas cartesianos y polares.

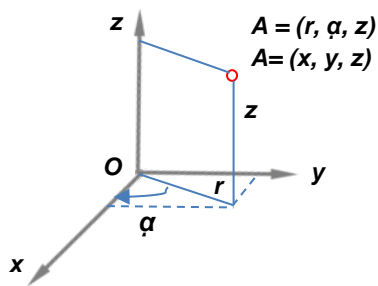
Dado un punto A de coordenadas polares  $(r, \alpha)$ , el simétrico del punto A, respecto al eje Ox, tiene por coordenadas  $(r, -\alpha)$ . Por otra parte, el simétrico de A, respecto al origen Oy, tiene por coordenadas  $(-r, -\alpha)$  o  $(r, \pi - \alpha)$ . Finalmente, el simétrico del punto A, respecto del origen O, tiene por coordenadas  $(-r, \alpha)$  o  $(r, \alpha + \pi)$ .

### c) El sistema de coordenadas polares en el espacio: sistemas cilíndrico y esférico.

El sistema de coordenadas polares puede extenderse a las tres dimensiones del espacio con dos sistemas de coordenadas diferentes: el sistema de coordenadas cilíndricas, y el sistema de coordenadas esféricas. Nos referiremos a ambos brevemente.

#### - Sistema de coordenadas cilíndricas.

En el espacio tridimensional, un punto A en el sistema de coordenadas cartesianas, viene dado, unívocamente por tres coordenadas  $A = (x, y, z)$ . De igual forma, podemos identificar cada punto del espacio por otras 3 coordenadas: un número  $r$  y un ángulo  $\alpha$ , que son las coordenadas polares en el plano horizontal de la proyección A sobre este plano  $A' = (x, y, 0)$ , y el tercero es la altura de A sobre el plano horizontal, la denominada coordenada  $z$ . De esta manera, la terna  $(r, \alpha, z)$  se denomina coordenadas cilíndricas de A (Figura 23).



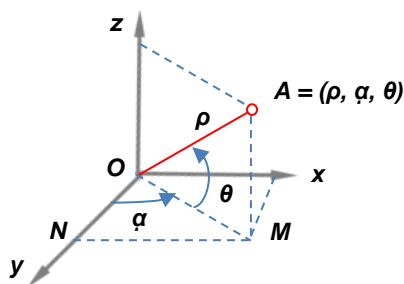
**Fig. 23.** Simetría de coordenadas entre sistema cilíndrico y cartesiano.

La relación entre el sistema de coordenadas cilíndricas y el sistema de coordenadas cartesianas en el espacio, viene dada por las fórmulas:

$$\left\{ \begin{array}{ll} x = r \cos \alpha & \text{Fórmula 25} \\ y = r \sin \alpha & \text{Fórmula 26} \\ z = z & \text{Fórmula 27} \end{array} \right.$$

- Sistema de coordenadas esféricas.

Además de con los sistemas anteriores, cada punto del espacio tridimensional se puede identificar mediante otras tres coordenadas: una distancia y dos ángulos. La distancia  $\rho$  es la distancia del punto A al origen, el ángulo  $\alpha$  es el que forma el vector de A con el plano vertical (longitud) y el ángulo  $\theta$  es el que forma el vector de A con el plano horizontal (latitud). La terna  $(\rho, \alpha, \theta)$  se denomina coordenadas esféricas de A (Figura 24).



**Fig. 24.** Sistema de coordenadas esféricas.

De igual forma que en el sistema anterior, existe una relación entre el sistema de coordenadas esféricas y el sistema de coordenadas cartesianas en el espacio. Aplicando algunos principios básicos de trigonometría a los triángulos OAM y OMN:

$$OM = \rho \cos \theta \quad \text{Fórmula 28}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} x = OM \cos \alpha = \rho \cos \theta \cos \alpha \end{array} \right. \quad \text{Fórmula 29}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} y = OM \sin \alpha = \rho \cos \theta \sin \alpha \end{array} \right. \quad \text{Fórmula 30}$$

$$\left\{ \begin{array}{l} z = \rho \sin \theta \end{array} \right. \quad \text{Fórmula 31}$$

Los sistemas de coordenadas polares, junto con su extensión a las tres dimensiones del espacio, además de para el desarrollo de los procedimientos estereotácticos, son muy útiles para la representación de la tierra en un plano y, como consecuencia, constituyen la base del funcionamiento de los sistemas de radar de barcos y aviones.

En conclusión, mediante este capítulo, hemos hecho un breve repaso de los principios matemáticos inherentes a los cálculos estereotácticos. Estos principios matemáticos, permiten el funcionamiento exacto y preciso del instrumental empleado en este tipo de intervenciones neuroquirúrgicas, por lo que todo especialista en técnicas estereotácticas y funcionales debe, a nuestro juicio, poseer y comprender.

## 1.3 MARCOS ESTEREOTÁCTICOS

Como se ha mencionado previamente en este trabajo, la descripción de Spiegel y Wycis en 1947 <sup>65</sup> del primer instrumento estereotáctico que podía ser empleado en neurocirugía en humanos, provocó que numerosos investigadores sintieran un enorme interés por este campo. De esta manera y como consecuencia, en las siguientes décadas, decenas de nuevos dispositivos estereotácticos fueron presentados y empleados en cirugía cerebral en diversos lugares del planeta. Mostraremos en este apartado de la “Introducción” de nuestra Tesis, una visión general de los marcos estereotácticos, junto con una descripción detallada de los que, más tarde, serán mencionados en el apartado “Materiales y Métodos” como parte del instrumental empleado para el desarrollo de este trabajo.

### 1.3.1 Tipos generales de marcos estereotácticos

Debido al gran número de dispositivos existentes, podrían emplearse muy diversas clasificaciones para agruparlos y facilitar así su estudio. En nuestro caso, utilizaremos el sistema de organización más frecuentemente empleado en la literatura, que los divide a todos ellos en base a su tipo de estructura y sistema principal de funcionamiento en cuatro grupos: a) Sistemas traslacionales o rectilíneos, b) Sistemas montados sobre agujero de trépano, c) Sistemas de arco y d) Sistemas de arcos conectados <sup>86,87</sup>.

#### a) Sistemas estereotácticos traslacionales o rectilíneos.

Los sistemas estereotácticos traslacionales o rectilíneos, son aquellos en los que el soporte del instrumental (aguja o electrodo) puede ser movido en dirección anteroposterior o lateral mediante su desplazamiento lineal en el aparato estereotáctico. Los modelos iniciales eran estrictamente ortogonales, viniendo dadas dos de las coordenadas del sistema cartesiano (coordenadas x y z) por los desplazamientos en las dos dimensiones referidas previamente, y la tercera coordenada (coordenada y) por la posibilidad de avance o retroceso del instrumental sobre su soporte. En cambio, los modelos más tardíos, incorporaron piezas que daban la posibilidad de realizar angulaciones en los planos sagital y coronal, combinando, de esta manera, el sistema de coordenadas cartesianas con el sistema de coordenadas polares (Figura 25).

Entre los modelos de marcos que pueden ser incluidos en este grupo, destaca el “Estereoencefalotomo” de Spiegel y Wycis <sup>65</sup> en EEUU, del que se realizaron un total de 5 modelos a los que se fueron incorporando, progresivamente, nuevas mejoras en relación a materiales de construcción, manejo y aplicaciones <sup>88</sup>.

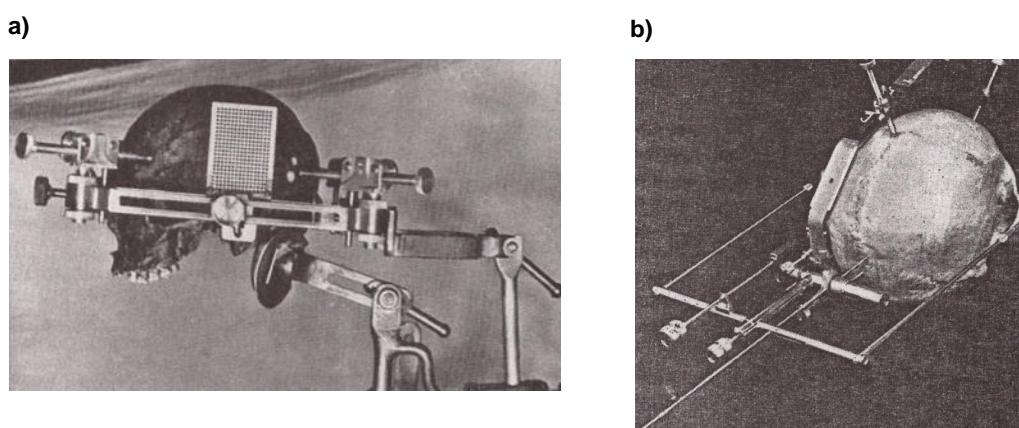
En Francia, Tailarach se constituyó en uno de los contribuyentes más influyentes a los procedimientos estereotácticos de su época, mediante el desarrollo en 1948 de su marco fundamentado en el sistema traslacional <sup>71</sup>, así como por la publicación de dos atlas estereotácticos, todos ellos basado en la observación de que, aunque las estructuras cerebrales humanas no siempre mantenían una relación constante con marcas de referencias óseas craneales, sí parecían mantener esta relación con las comisuras anterior y posterior cerebrales, por lo que estos puntos anatómicos se constituían en una guía muy precisa para la localización de los núcleos cerebrales <sup>89</sup>. El marco estereotáctico de Tailarach, fabricado en aluminio, era fijado al cráneo mediante cuatro puntos que permitían la reposición en caso de ulteriores procedimientos. En ambos extremos, se instauraban placas rectangulares metálicas con perforaciones situadas a distancias constantes, placas que, al ser penetradas perpendicularmente por los rayos X, servían para establecer una trayectoria ortogonal a la

posible diana intracraneal. A pesar de la sencillez de su diseño, las modificaciones que se realizaron a lo largo de los años fueron mínimas siendo, la más relevante, la posibilidad de obtener trayectorias oblicuas <sup>90</sup>, y la compatibilidad con el TC cerebral para su uso. Actualmente, sigue siendo empleado en numerosos centros.

En Japón, Narabayashi diseñó su instrumento estereotáctico de tipo traslacional en el año 1948 <sup>74</sup>, consistente en un dispositivo que, colgado del techo de la sala quirúrgica, permitía controlar la introducción de la aguja en las tres dimensiones del espacio en base a los hallazgos obtenidos a partir de una ventriculografía con aire <sup>91</sup>.

En el año 1950 y, de nuevo en Francia, Guiot y su posterior colaboración con Gillingham, permitió el desarrollo de un innovador sistema estereotáctico traslacional, constituido por una estructura metálica curvada que era fijada al cráneo en tres puntos del plano medio sagital craneal, concretamente en el nasion, sutura coronal e inion. Basados en una ventriculografía con contraste para establecer puntos de referencia, el instrumental podía ser introducido intracranealmente siempre a partir de un trépano occipital y siguiendo trayectorias parasagitales, hasta las estructuras profundas cerebrales, con controles lineales lateral y vertical <sup>92,93</sup>. Más tarde, se llevaron a cabo modificaciones que aportaban ajustes angulares y, por tanto, la posibilidad de manejar coordenadas polares <sup>94</sup>.

Finalmente, tan sólo mencionar que otros sistemas basados en los métodos traslacionales o rectilíneos desarrollados en la década de los años 50 fueron los de Bailey y Stein <sup>73</sup>, y Hayne y Meyers <sup>95</sup> en Estados Unidos.



**Fig. 25.** Ejemplos de sistemas estereotácticos traslacionales.  
a) Sistema de Tailarach <sup>71</sup>. b) Sistema de Guiot y Gillingham <sup>92,93</sup>.

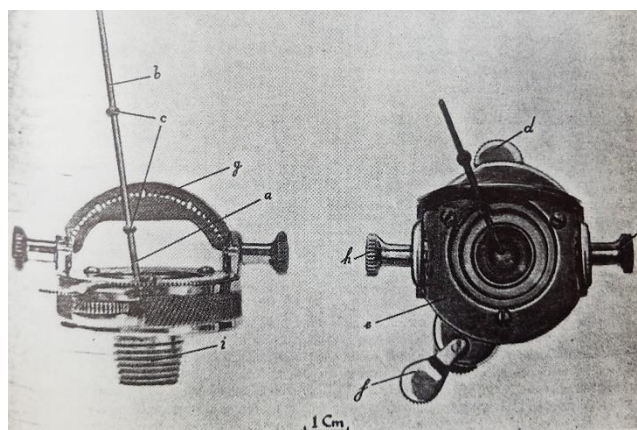
#### **b) Sistemas estereotácticos montados sobre agujero de trépano.**

Los sistemas estereotácticos montados sobre el agujero de trépano fueron consecuencia de la búsqueda de técnicas sencillas y baratas con las que acceder a las estructuras cerebrales profundas. Se trata de dispositivos que, como su propia nomenclatura indica, son posicionados sobre un agujero de trépano que el neurocirujano sitúa suprayacente a un área cerebral no elocuente. Sobre un punto de entrada fijo, permiten el movimiento del instrumental en profundidad y en dos ángulos, un ángulo desde el plano coronal y otro ángulo desde el plano sagital. Se emplea así para alcanzar la diana el sistema de coordenadas polares <sup>59,67</sup> (Figura 26).

Uno de los sistemas montados sobre trépano más populares, fue el dispositivo de bola y fulcro diseñado por Austin y Lee en 1958 <sup>96</sup> en EEUU. Una vez asegurado el fulcro en el cráneo del paciente, se realizaban radiografías laterales y anteroposteriores en contexto de ventriculografía con contraste, a partir de las que calcular los ángulos de entrada y medir la profundidad a la que se podía localizar la diana. A continuación, se realizaba el trépano y la inserción del instrumental con un control radiológico que permitiera realizar ajustes en la profundidad.

Otros sistemas basados en el mecanismo anteriormente descrito fueron los de Cooper (1955) <sup>97</sup>, Mc Caul (1959) <sup>98</sup> y Rand (1961) <sup>99</sup> en EEUU, y el de Kandel (1970) <sup>100</sup> en Moscú.

Estos dispositivos, debido a su montaje necesario sobre un trépano, presentaban el inconveniente de hacer accesibles sólo a un número limitado de targets. Además, la posición del instrumental introducido a partir de ellos en regiones cerebrales profundas, era muy dependiente de la angulación con la que el sistema era posicionado en el trépano, de tal forma que un grado de error en su montaje, podía ocasionar varios milímetros de desviación en el target. Por este motivo, estos sistemas no fueron empleados por neurocirujanos estereotácticos con gran experiencia, aunque sí por aquellos sin grandes conocimientos en estas técnicas, que además encontraban en estos aparatos una gran sencillez de manejo. Con la llegada del TC cerebral, se realizaron en ellos modificaciones suficientes para poder llegar a ser actualmente empleados en combinación con pruebas de neuroimagen, tales como el TC o la RMN, mediante los sistemas de navegación.



**Fig. 26.** Ejemplo de sistemas estereotácticos sobre trépano.  
Sistema de Mc Caul <sup>98</sup>.

### c) Sistemas estereotácticos de arco.

Los sistemas estereotácticos de arco son dispositivos que presentan en su estructura un marco que se fija a la cabeza del paciente, junto con un arco sobre el que se posiciona el instrumental. Estos dispositivos aportaron una solución matemáticamente simple y precisa para alcanzar los objetivos cerebrales profundos de interés. El marco permite movimientos traslacionales en las tres dimensiones del espacio (coordenadas x, y y z), mientras que el arco y su configuración facilitan la inserción del instrumental en diferentes ángulos coronales o sagitales, instrumental que, habitualmente, apunta hacia el isocentro del arco <sup>59,67</sup>. Los sistemas de coordenadas

empleados en este tipo de dispositivos, combinan las coordenadas cartesianas con las coordenadas polares (Figura 27).

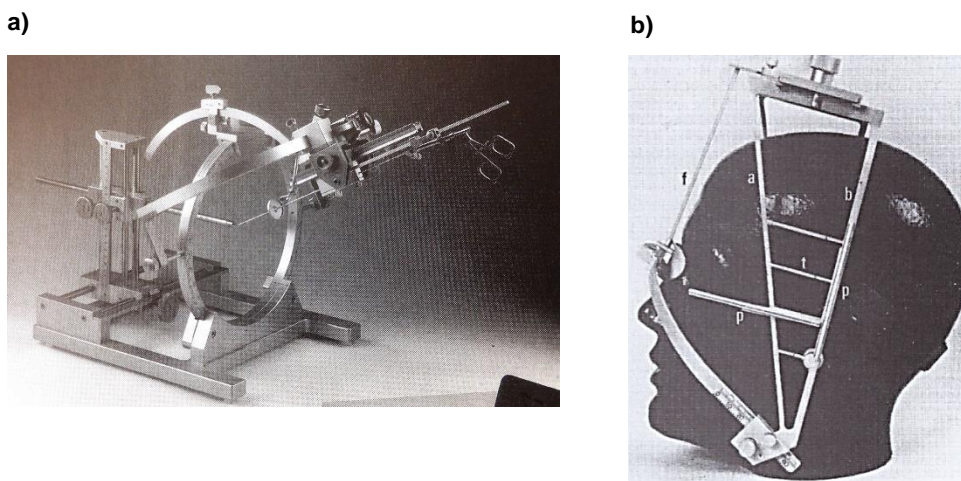
Los sistemas estereotácticos de arco más destacados son los atribuidos a Leksell en Suecia en 1949 <sup>101</sup>, Todd y Wells en EEUU en 1967 <sup>102</sup> y a Riechert y Mundinger en Alemania en 1955 <sup>103</sup>. Debido a que los dos primeros sistemas serán descritos con detalle más adelante en este trabajo, por ser instrumental empleado en la "Metodología", sólo mencionaremos brevemente aquí el aparato de origen alemán.

El aparato de Riechert y Mundinger fue diseñado inicialmente por Riechert y Wolff en 1951 <sup>72</sup> para, posteriormente, ser modificado por Mundinger unos años más tarde <sup>103</sup>. Estaba constituido por un anillo que se fijaba a la cabeza del paciente. Sobre la base del anillo se establecía el arco con el porta-instrumentos. Una vez que se completaba el montaje, se llevaban a cabo radiografías para establecer las coordenadas x, y y z, o coordenadas cartesianas, de la diana elegida. A continuación, estas coordenadas eran establecidas en el marco y posicionado el instrumental de trabajo en el arco, determinándose en un siguiente paso el ángulo de entrada y la profundidad, o coordenadas polares, idóneas para alcanzar el target. El sistema presentaba un manejo sencillo, una gran versatilidad y una precisión de  $\pm 0.5$  mm <sup>104</sup>. Las adaptaciones practicadas en el sistema para su empleo en connivencia del TC y la RMN, le han permitido llegar hasta nuestros días y ser empleado en numerosos centros actualmente.

Tan sólo mencionar en este apartado, debido a que no alcanzaron un uso muy extendido, otros sistemas estereotácticos de arco que fueron desarrollados durante las décadas de los años 60, 70 y 80, la mayor parte de ellos inspirados en dispositivos ya diseñados. Destacamos el sistema de Van Buren en 1965 <sup>105</sup>, Hitchcock en 1969 <sup>106</sup>, Nashold en 1970 <sup>107</sup>, Laitinen en 1971 <sup>108</sup>, Gouda y Gibson en 1980 <sup>109</sup>, Patil en 1982 <sup>110</sup>, Shelden en 1982 <sup>111</sup>, y Olivier y Bertrand en 1983 <sup>112</sup>.

Por último, y ya en contexto nacional, destacar los tres dispositivos estereotácticos de arco centrado desarrollados por los doctores Barcia, Nogués y Eirás <sup>113</sup>.

Con la llegada del TC, la mayoría de los dispositivos mencionados fueron modificados para incorporar esta técnica de neuroimagen y facilitar su manejo.



**Fig. 27.** Ejemplos de sistemas estereotácticos de arco.  
a) Sistema de Riechert y Mundinger <sup>103</sup>. b) Sistema de Laitinen <sup>108</sup>.



#### d) Sistemas estereotácticos de arcos conectados.

Los sistemas estereotácticos de arcos conectados son aparatos que, como su propio nombre indica, basan su estructura en un conjunto de arcos unidos entre sí, hecho que confiere al dispositivo cierto grado de complejidad. Fueron diseñados en la década de los 80, basados en conceptos que ya habían sido mencionados por Clarke en 1920 al igual que, posteriormente, por Kirschner, y Riechert y Wolff. Poseían características que les permitían ser directamente empleados con el TC y la RMN, y ser compatibles con programas de planificación que facilitarían el definir las coordenadas de la diana. Estos sistemas se caracterizan por: a) Transformar la información bidimensional (coordenadas  $x$  e  $y$ ) proporcionada por las pruebas de neuroimagen, en información tridimensional, al añadir la coordenada vertical (coordenada  $z$ ) y la posibilidad de establecer ángulos en los planos coronal y sagital, b) Permitir acceder a un mismo objetivo desde muy diversas posiciones, aunque con limitación para abordar targets de la región suboccipital y, c) Establecer una o más dianas previamente al acto quirúrgico <sup>59</sup>. Al igual que en los sistemas estereotácticos de arco, los sistemas de coordenadas que podemos encontrar en las bases del funcionamiento de estos dispositivos, son el cartesiano y el polar (Figura 28).

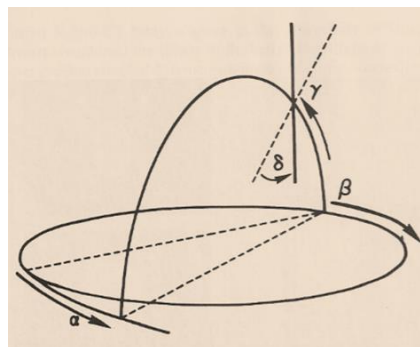
Los aparatos que pueden ser incluidos en este apartado son el BRW, así como su posterior modificación incluyendo características del sistema Todd - Wells, denominado dispositivo CRW. Como en algunos de los sistemas estereotácticos del apartado previo, debido a que el dispositivo CRW será descrito más detalladamente en próximos apartados de esta Tesis por ser otro de los sistemas empleados en nuestra "Metodología", tan sólo nos referiremos brevemente y de muy forma resumida aquí, al sistema BRW.

El sistema estereotáctico BRW debe su desarrollo y su nombre a la colaboración entre los investigadores Russel Brown, Theodore Roberts y Trent Wells. Presentaba como base un anillo que era fijado a la cabeza del paciente en cuatro puntos. Sobre este anillo, era posicionado un sistema de localización que proporcionaba, tras la realización de un TC cerebral, un conjunto de coordenadas en las tres dimensiones del espacio. Partiendo de estas coordenadas y por medio de un programa informático, podían ser calculados 4 ángulos que, tras ser establecidos en el aparato estereotáctico, permitían alcanzar la diana elegida con gran eficacia y seguridad <sup>114</sup>. Entre 1981 y 1988, se convirtió en el instrumento estereotáctico más empleado en el mundo.

a)



b)



**Fig. 28.** Ejemplo de sistemas estereotácticos de arcos conectados. Sistema de Brown, Roberts, Wells <sup>103</sup>.  
a) Estructura del dispositivo. b) Coordenadas angulares, cuatro, que determinan un único target.



### 1.3.2 Marcos estereotácticos Todd-Wells, CRW y Leksell.

Como ya hemos hecho referencia en el comienzo de este capítulo, a continuación, describiremos en detalle los sistemas estereotácticos que, a lo largo de las décadas, han sido empleados para el desarrollo de las biopsias estereotácticas que recogemos en nuestro trabajo, a saber: Guía Estereotáctica Todd-Wells, Guía Estereotáctica CRW y Guía Estereotáctica Leksell.

#### 1.3.2.1 Guía Estereotáctica Todd- Wells.

##### a) Trent H. Wells Jr y Edwin M. Todd.

Trent Wells (1914 California – 2008 Wisconsin) participó como Capitán de la Fuerza Aérea Americana durante la 2ª Guerra Mundial, obteniendo varias condecoraciones y el rango de Mayor, tras sus 55 misiones de combate. Después de incorporarse a la vida civil, Wells fundó la compañía ingeniera “*Mechanical Developments*” en California, donde diseñó y manufacturó numerosos instrumentos médicos incluyendo dispositivos para el tratamiento de fracturas y diversos aparatos estereotácticos. Posteriormente, también realizaría trabajos para la NASA <sup>115</sup>.

Edwin Todd (1920 Pensilvania – 2015 California), al igual que Wells, tomó parte en la 2ª Guerra Mundial siendo integrante del Cuerpo Médico de la Armada Americana. Inicialmente y, como interno, realizó numerosos experimentos estereotácticos en animales en la Universidad de UCLA junto con Jack French para, posteriormente, especializarse en Neurocirugía en la *Cleveland Clinic* donde se interesó por el tratamiento de los trastornos del movimiento, para lo que empleó diversos dispositivos estereotácticos entre los que destacaron el aparato de Cooper <sup>97</sup> y el de Guiot y Gillingham <sup>92,93</sup> que, en aquellos momentos, presentaban entre sus resultados unas elevadas cifras de mortalidad y morbilidad <sup>116</sup>.

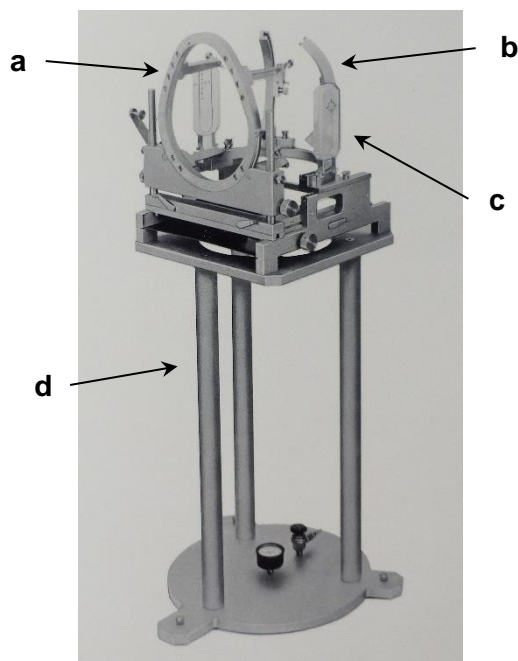
A principios de los años 60 y, en el contexto de la Universidad de UCLA, se produjo el encuentro entre ambos científicos combinándose de este modo, la creatividad y los conocimientos mecánicos de Trent Wells, con la formación neuroquirúrgica y la afición por el diseño de instrumental de Edwin Todd. Se obtuvo, como resultado, el desarrollo de uno de los instrumentos estereotácticos que más ampliamente fue empleado a nivel mundial.

##### b) Descripción.

El amplio espectro de aplicaciones estereotácticas, hacía necesario el diseño de equipos precisos y versátiles, de tal forma que permitieran el acceso a las dianas desde múltiples áreas, tanto en la cabeza como en el cuello, y la posibilidad de desarrollar en ellos diversos tipos de técnicas.

El sistema estereotáctico Todd-Wells estaba constituido, principalmente, por un soporte para la cabeza del paciente y un sistema de arcos. El soporte era fijado al cráneo mediante cuatro puntos y permitía el movimiento de la cabeza de forma anteroposterior y lateral respecto al sistema de arcos que, en función de la técnica que se fuera a realizar, podían ser desplazados en los planos coronal o sagital del paciente. Este dispositivo requería además, para su funcionamiento, un equipo de Rayos X con el que obtener proyecciones anteroposteriores y laterales del paciente y contaba en su estructura, con el fin de orientar de forma ortogonal exacta la dirección de los Rayos X, con una línea radioopaca longitudinal medial para la proyección anteroposterior, y con un sistema de crucetas similares en diseño a las empleadas en el armamento de los aviones de guerra o las miras telescópicas de un rifle, para la proyección laterolateral. El sistema era compatible con el uso de diversos tamaños de drills y sondas de trabajo.

Inicialmente, el prototipo fue un instrumento portátil, pero, tras las pruebas iniciales en diversas universidades y hospitales, fue añadida a su estructura un pedestal que le proporcionaba una base sólida y que podía ser trasladada o instalada de forma permanente en el quirófano. El sistema fue formalmente presentado por primera vez en el *International Neurological Surgery Meeting* celebrado en Copenhague en 1965 para, posteriormente, ser comercializado y extendido a numerosos centros por Radionics® <sup>117,118,119</sup> (Figura 29).



**Fig. 29.** Sistema estereotáctico de Todd-Wells.  
(a) Soporte craneal. (b) Arcos. (c) Crucetas. (d) Pedestal <sup>117</sup>.

### c) Fundamentos.

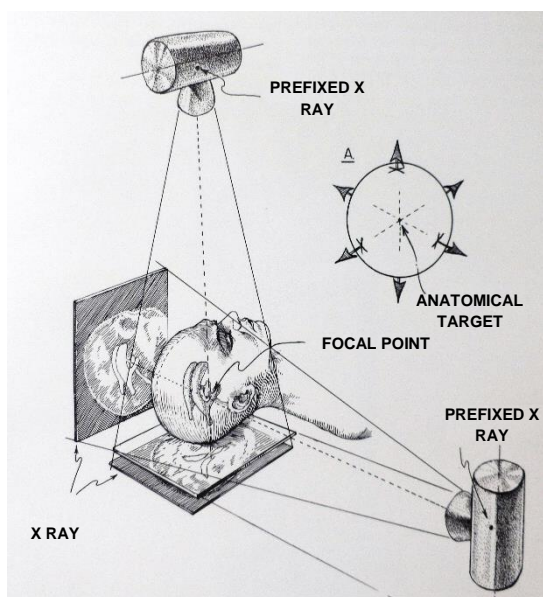
El objetivo último de cualquier sistema estereotáctico es alcanzar de forma precisa un punto intracerebral concreto, por lo que la identificación de la diana anatómica de interés, se constituye en un prerequisite indispensable. Para ello, el sistema Todd-Wells se basaba en la tecnología de los Rayos X y su aplicación a la ventriculografía con aire.

En el quirófano era necesario el uso de dos tubos de Rayos X, que eran posicionados en dirección anteroposterior y lateral al dispositivo de forma ortogonal, haciendo converger ambas proyecciones en el denominado *focal point* del instrumento, que venía dado por las crucetas mencionadas anteriormente (Figura 30). En una construcción ideal, el dispositivo y los tubos de Rayos X, perpendiculares a él a una distancia tal que evitara la magnificación, debían ser instalaciones fijas en el quirófano. En cambio, la multiaxialidad en movimientos del sistema y las técnicas de colimación, facilitaban una alineación rápida entre el dispositivo y los Rayos X en cualquier quirófano al que se desplazara el instrumental.

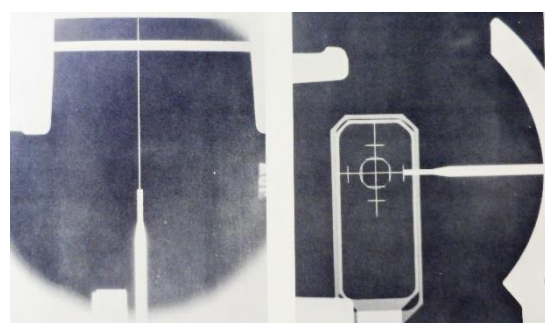
Una vez que, gracias a la ventriculografía u otras pruebas de neuroimagen, el objetivo era identificado en las placas de radiografía anteroposterior y lateral, y mediante un micrómetro que permitía realizar movimientos con incrementos de un milímetro, se hacía coincidir éste con el *focal point*, para a continuación, acceder a él por el punto de entrada y trayectoria más idóneas en función de cada problema en particular y según los propósitos de la intervención. Este

instrumento se constituía así en el primer dispositivo estereotáctico para humanos en el que se permitía el acceso a la diana desde, virtualmente, cualquier dirección <sup>117,118,119</sup>.

a)



b)



Anteroposterior

Lateral

**Fig. 30.** Principio conceptual del marco estereotáctico Todd-Wells.

(a) Convergencia de Rayos X. (b) Alineamiento anteroposterior y lateral de sonda <sup>117</sup>.

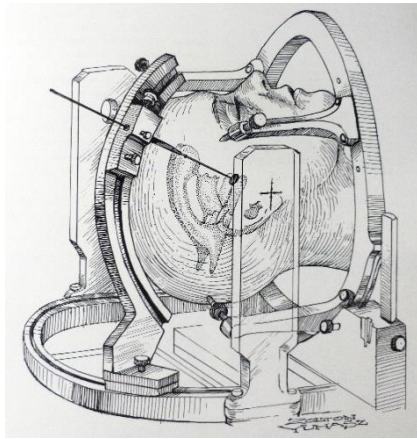
#### d) Usos.

Edwin M. Todd reflejó la diversidad de aplicaciones de su sistema y detalló el cómo llevarlas a cabo en varias publicaciones y libros <sup>117,120,121,122</sup>. El aparato permitía, mediante distintos tipos de montajes, acceder a todas las áreas supratentoriales así como la introducción, de forma sencilla, de instrumental hasta localizaciones profundas, como podría ser la sustancia gris periacueductal en contexto de estudios de dolor.

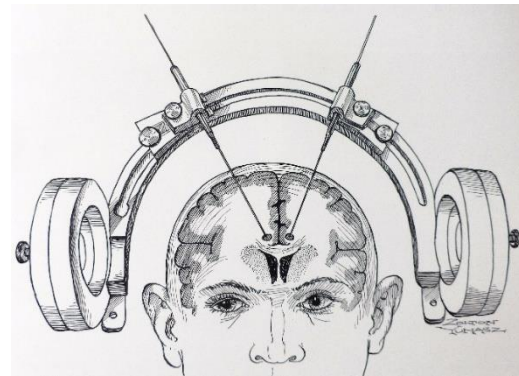
Las aplicaciones más relevantes de este sistema, que podemos encontrar publicadas por diversos neurocirujanos estereotácticos en la literatura, y que fueron reunidas en el libro de Todd publicado en 1972 "*Stereotaxy: Procedural Aspects*" <sup>117</sup>, son las referidas al tratamiento de los trastornos del movimiento mediante la talamotomía, los trastornos del comportamiento a través de la amigdalectomía y la cingulotomía, la epilepsia por medio de la implantación múltiple de microelectrodos empleando un microposicionador lateral diseñado para tal propósito, el dolor mediante la tractotomía trigeminal posterior percutánea y la cordotomía posterior percutánea. Además, los desarrolladores describieron aplicaciones y montajes del dispositivo en otros tipos de intervenciones tales como la hipofisectomía, la esfenoidotomía para mucocelos, la electrotrombolisis y la trombosis metálica de aneurismas intracraneales, la reducción de fracturas cervicales y la extracción de elementos extraños intracraneales (Figura 31).

En cambio, a pesar de sus numerosas utilidades, claros éxitos, y el llegar a ser uno de los sistemas más habitualmente manejados en el mundo, la llegada de nuevos sistemas estereotácticos en años posteriores, provocaron que el sistema Todd-Wells cayera progresivamente en desuso, no siendo empleado en la actualidad.

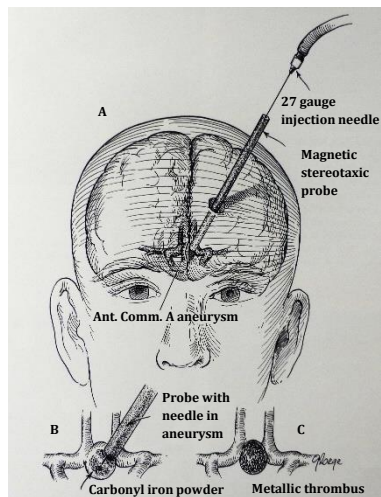
a)



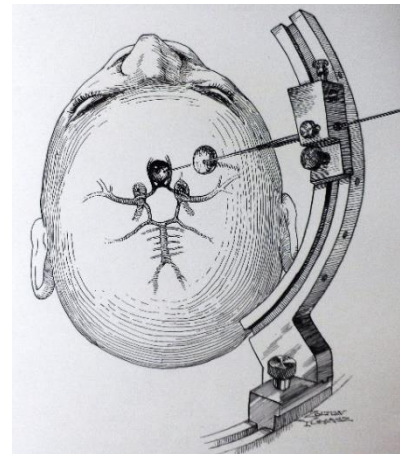
b)



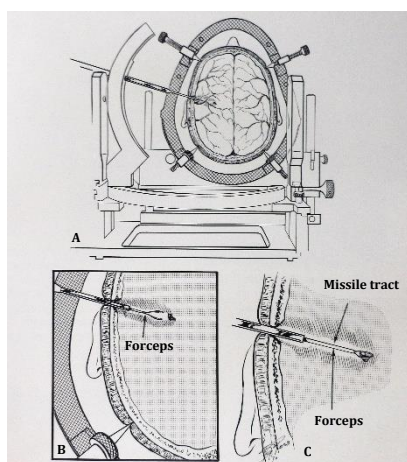
c)



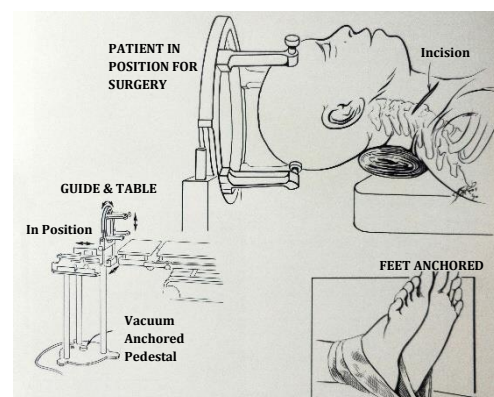
d)



e)



f)



**Fig. 31.** Ejemplos de aplicaciones del aparato estereotáctico Todd-Wells.

(a) Amigdalotomía. (b) Cingulotomía. (c) Trombosis metálica. (d) Trombosis eléctrica. (e) Extracción de cuerpo extraño. (f) Reducción de fractura cervical <sup>116</sup>.

### 1.3.2.2 Guía Estereotáctica CRW.

#### a) Eric R. Cosman, Theodore S. Roberts y Trent H. Wells Jr.

Eric R. Cosman (¿? New York) se licenció en Matemáticas en 1963 y se doctoró en Física en 1966, en ambos casos por el *Massachusetts Institute of Technology (MIT)*. Inicialmente, su carrera se centró en el estudio de la Física Nuclear, para, años más tarde, orientarse definitivamente hacia la Física en Biomedicina. Supervisó los trabajos de numerosos estudiantes en el *MIT*. Entre los años 1966 a 1991, fue director científico de la empresa Radionics, Inc, de la que acabaría siendo presidente. Durante su trayectoria profesional, se convirtió en una líder mundial en el ámbito de la radiofrecuencia, la radiocirugía, los sensores de presión intracraneal y los métodos estereotácticos, inventando y desarrollando numerosas técnicas e instrumentos relacionados con estos campos. En la actualidad, Cosman es Profesor emérito de Física del *MIT* desde el año 1991, con más de 100 publicaciones y 150 patentes <sup>123,124</sup>.

Theodore S. Roberts (1926 Wisconsin – 2007 Seattle) realizó sus estudios en Medicina y la residencia en Neurocirugía en la Universidad de Wisconsin en la década de los años 50, colaborando a continuación, en esta Universidad, en los laboratorios de Neuroanatomía y Neurofisiología. Posteriormente, y en 1961, se trasladó a la Universidad de Utah, donde entró en contacto con Russel Brown, un estudiante de Medicina, junto con el que desarrolló los conceptos para la materialización de un sistema estereotáctico compatible con el uso del TC cerebral, el sistema BRW, que fue presentado en 1979 y al que ya nos hemos referido previamente. En 1985, Roberts se trasladó a la Universidad de Washington, en la que finalizaría su carrera profesional <sup>118</sup>.

Trent H. Wells, a quien nos hemos referido en el apartado anterior, contaba en las últimas décadas del siglo XX con gran experiencia y autoridad en el mundo estereotáctico, tras haber estado involucrado, durante cerca de 30 años, en el diseño y fabricación de instrumentos estereotácticos para animales, y colaborar con tres neurocirujanos distintos, entre ellos Todd y Roberts, en el desarrollo de cinco dispositivos estereotácticos para humanos <sup>119</sup>.

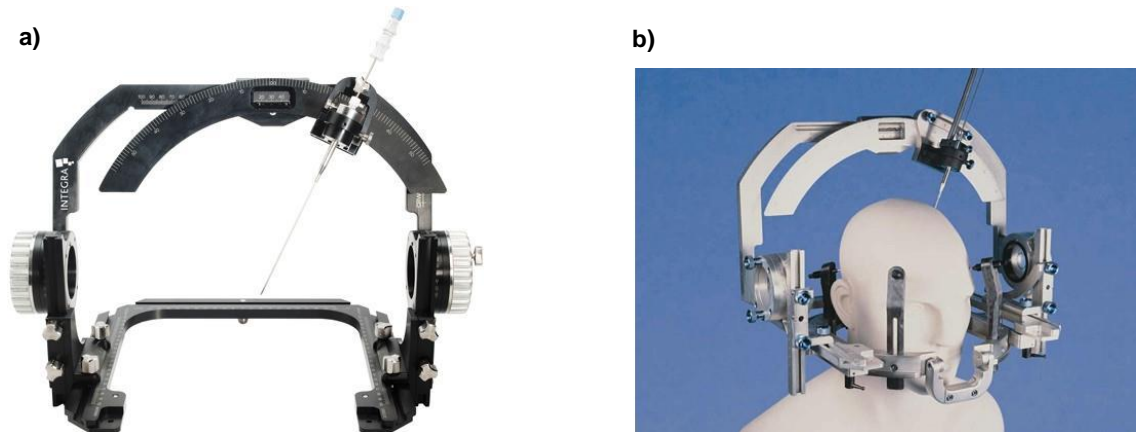
En la década de los 80, la unión entre las ideas de Cosman, empleando como base buena parte de las características del dispositivo BRW, y su materialización por parte de Wells, dio como resultado el sistema modular CRW, Cosman-Robert-Wells, que vendría a sustituir al, también sistema modular BRW, de forma definitiva. Fue presentado, por primera vez, en el congreso de la AANS celebrado en el año 1988. En la actualidad, el aparato es comercializado por Integra Neurosciences ® <sup>118,125</sup>.

#### b) Descripción.

El sistema estereotáctico CRW está constituido por un módulo de forma cuadrada, encima del que se posiciona un sistema de arcos que pueden ser orientados de forma anteroposterior o latero-lateral respecto a la base. Este sistema de arcos, cuenta con dos componentes: un primer arco en el que se trabaja con los distintos tipos de sondas, pudiendo ser éstas deslizadas a lo largo de toda la extensión de la curvatura del arco, y un segundo arco sobre el que es posible movilizar el anterior y que ancla, por medio de dos anillos y dos barras, ambos arcos a la base del dispositivo. En el sistema CRW, y a diferencia del dispositivo BRW, la diana se sitúa en el centro del arco a una distancia constante, que en este caso es de 160 mm. La distancia de 160 mm fue elegida personalmente por Cosman, basado en medidas sobre cabezas humanas, y considerando las dimensiones que debía tener el instrumento para que, por un lado, permitiera trabajar de forma cómoda en la sala quirúrgica sin, por otro, perder precisión y fiabilidad en el dispositivo.



Para su empleo en el paciente, el módulo cuadrado del dispositivo estereotáctico se sujeta por medio de tres articulaciones esféricas a un módulo de base circular que, previamente, ha sido firmemente asegurado a la cabeza, mediante cuatro tornillos. Este tipo de articulaciones de unión, esféricas, compensan de forma adecuada las fuerzas de torsión anteroposteriores y laterales que se producen cuando se ha completado el montaje de los distintos módulos del sistema, logrando el ambiente de estabilidad adecuado para del trabajo estereotáctico intraoperatorio <sup>123</sup> (Figura 32).



**Fig. 32.** Sistema estereotáctico CRW. (a) Módulo de base cuadrada con sistema de arcos e instrumental. (b) Montaje sobre base circular sujeta a la cabeza del paciente por tornillos <sup>126</sup>.

Como en el caso del sistema BRW, entre los módulos que forman parte del sistema CRW, pueden ser encontrados dispositivos de localización, sobre los que hablaremos más detalladamente en el siguiente apartado, diseñados para ser empleados con TC o, con TC y RMN, y bases *phantom* en las que montar el aparataje y confirmar la posición final de la punta del instrumento (Figura 33).



**Fig. 33.** Diversos componentes del sistema CRW. (a) Localizadores para TC y RMN. (b) Montaje del dispositivo sobre *phantom* <sup>126</sup>.

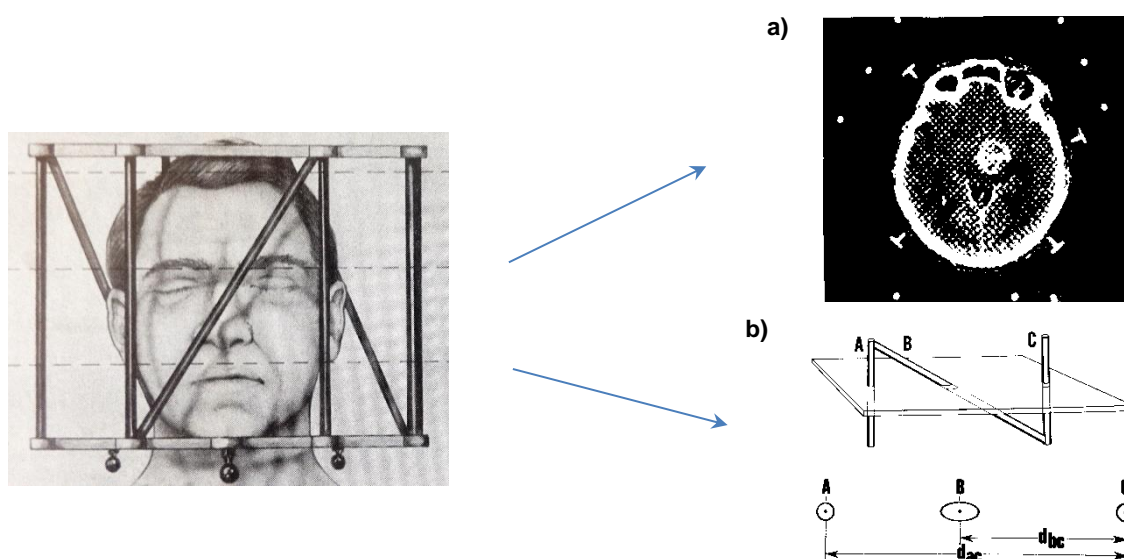
### c) Fundamentos.

El empleo del dispositivo CRW durante los procedimientos estereotácticos se caracteriza por ser simple, preciso, fiable y versátil <sup>117</sup>.

Cosman, en los años 80, consideró que los cálculos que debían realizarse para el empleo del sistema BRW eran complejos, y que el trabajo de los neurocirujanos podría beneficiarse del desarrollo de un dispositivo cuyo diseño situara la diana en el centro de un arco en el que fuera posicionado el instrumental. De esta manera y, tras convencer a Wells de la viabilidad de su proyecto, fue manufacturado un sistema estereotáctico con los módulos antes descritos, y de uso muy simple.

La llegada del TC cerebral en la década de los 70 permitió, por primera vez, visualizar las lesiones intracraneales en un paciente vivo y obtener datos en las 3 dimensiones del espacio. Para poder aprovechar esta nueva tecnología, fueron diseñados nuevos dispositivos estereotácticos compatibles, de tal forma que, obteniendo coordenadas a partir de los cortes axiales del TC, éstas pudieran ser trasladadas a los marcos, y de ellos, a la anatomía del paciente. En la obtención de coordenadas, resultaba fundamental el papel desarrollado por los dispositivos o anillos de localización.

El primer prototipo de localizador para TC en metil - metacrilato, fue diseñado en 1977 por el estudiante de Medicina Russell Brown mientras cursaba sus estudios de tercer año en la Universidad de Utah. Aunque, inicialmente, fue creado para el dispositivo BRW, el localizador ha permanecido sin prácticamente ninguna modificación para su uso en el sistema CRW. Su estructura consiste en un anillo con tres grupos de barras equidistantes en forma de "N", seis barras verticales y tres barras diagonales. Este anillo es conectado, siempre en la misma posición por medio de tres articulaciones esféricas, a la base del marco estereotáctico atornillado en la cabeza del paciente para, posteriormente, obtener el estudio de TC cerebral. El resultado en las pruebas de neuroimagen es que, a cada corte axial de cerebro, le corresponde un grupo único y específico de 9 marcas circulares, o marcas fiduciales, que lo circundan, resultantes de la sección de las barras del localizador (Figura 34).



**Fig. 34.** Localizador para TC del sistema CRW y marcas fiduciales obtenidas en neuroimagen <sup>127</sup>.  
(a) Imagen sobre TC cerebral. (b) Imagen esquemática.

Al encontrarse las barras entre sí siempre a una distancia constante, se obtiene que cualquier punto en el espacio contenido dentro del anillo del localizador, ya sea el localizador para TC o para RMN, posee unas coordenadas  $x$ ,  $y$  y  $z$  propias. Son necesarios cálculos matemáticos, por medio de una matriz, para transformar las coordenadas bidimensionales que se obtienen en cada corte axial (coordenadas  $x$  e  $y$ ) a coordenadas tridimensionales (coordenadas  $x$ ,  $y$  y  $z$ ), estando el valor de la coordenada  $z$  íntimamente ligado a las distancias constantes entre las barras verticales y la barra diagonal del localizador. La matriz de transformación es mostrada a continuación <sup>118,119</sup>:

$$[x' \ y' \ z'] = [x \ y \ 1] \begin{bmatrix} x_1 & y_1 & 1 \\ x_2 & y_2 & 1 \\ x_3 & y_3 & 1 \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} x_1' & y_1' & z_1' \\ x_2' & y_2' & z_2' \\ x_3' & y_3' & z_3' \end{bmatrix}$$

Para facilitar los cálculos y obtener las coordenadas de trabajo a partir de las marcas fiduciales, tanto si se emplea el localizador de TC como el de RMN, y minimizar así el error humano, se emplean softwares de planificación que no son sólo capaces de realizar estos algoritmos de transformación, sino que también nos aportan imágenes y reconstrucciones que nos facilitan la elección de objetivos y trayectorias. Haremos referencia a estos programas informáticos y su funcionamiento en sucesivos apartados de nuestra Tesis.

En la actualidad, y aunque el sistema CRW es compatible con softwares de muy diversas casas comerciales, Integra Neurosciences ® ha desarrollado cuatro programas para su uso en función de nuestros objetivos neuroquirúrgicos: Neurosight®, ImageFusion™, AtlasPlan™ y StereoCalc™ <sup>126</sup>.

De esta manera, y gracias a las herramientas descritas, el dispositivo CRW se configura como un sistema preciso y fiable.

Por último, y en relación a la versatilidad del aparato, el diseño del sistema con respecto a su orientación en la cabeza del paciente, así como su sistema de arcos y sus posibles combinaciones de movimiento, permiten que el instrumental pueda ser posicionado en una amplia variedad de trayectorias (posición standard, lateral, transesfenoidal, fosa posterior...) y que el cirujano cuente así con, prácticamente, un ilimitado acceso a targets intracraneales.

#### **d) Usos.**

De forma inicial, el objetivo de los primeros sistemas estereotáticos diseñados para el desarrollo de técnicas guiadas por imagen TC, el sistema BRW, fue la consecución de biopsias cerebrales de forma precisa, el drenaje de abscesos, hematomas... En cambio, según se fueron dando modificaciones en el diseño de este instrumental, con la llegada del sistema CRW, y los neurocirujanos fueron familiarizándose con él, el espectro de usos clínicos creció de forma exponencial. Desde su presentación en 1988, la mejora tanto en los materiales en los que está fabricado, como en el instrumental que puede ser empleado, han sido constantes, hechos que le configuran como uno de los sistemas estereotáticos más empleados en el mundo actual.



### 1.3.2.3 Guía Estereotáctica Leksell.

#### a) Lars Leksell.

Lars Leksell (Suecia 1907 - Suiza 1986), realizó sus estudios de Medicina en el Instituto Karolinska de Suecia, centro en el que, en el futuro, ejercería como profesor de Neurocirugía. En el año 1935, inició su formación en la especialidad de Neurocirugía en el *Serafimer Hospital*, uno de los hospitales más antiguos y prestigiosos de Suecia, bajo la supervisión de Herbert Olivecrona. Más tarde, y ya en el año 1945, defendió su Tesis Doctoral sobre la primera descripción del sistema de motoneuronas gamma del músculo esquelético, realizada bajo la dirección de Ragnar Granit (Premio Nobel en 1967).

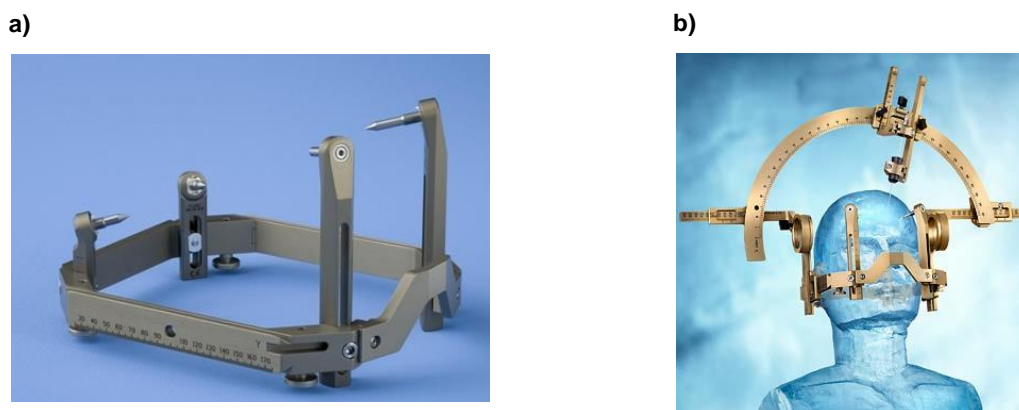
En un período histórico en el que los procedimientos neuroquirúrgicos mostraban unas elevadas cifras de morbilidad y el instrumental no era el adecuado para el manejo de las estructuras nerviosas, Leksell mostró una continua actitud innovadora orientada al diseño y desarrollo de técnica e instrumental menos invasivos, que facilitaran la resolución de los problemas intracraneales. De esta forma, a su regreso de Philadelphia, donde en el año 1947 visitó a Spiegel y Wycis, y entró en contacto con su primer aparato estereotáctico diseñado para humanos, desarrolló en Estocolmo su propio dispositivo estereotáctico caracterizado por ser de fácil manejo y muy práctico en el trabajo clínico diario. Fue presentado en el año 1949 <sup>128</sup> y a partir de entonces, las modificaciones sobre el diseño original, y el instrumental creado para su empleo, se rigieron por los principios de utilidad, precisión y versatilidad. Por último y, entre otras muchas aportaciones a nuestra especialidad, debe ser mencionado que Leksell, en colaboración con el investigador Borje Larson, puso en marcha en la década de los 60 las técnicas de gammaKnife.

En la actualidad, el sistema estereotáctico de Leksell es comercializado por Elekta Instruments, Inc., compañía ubicada en Suecia, que manufactura instrumental estereotáctico y para los equipos de radiocirugía, y que fue fundada por el propio Leksell en el año <sup>129</sup>.

#### b) Descripción.

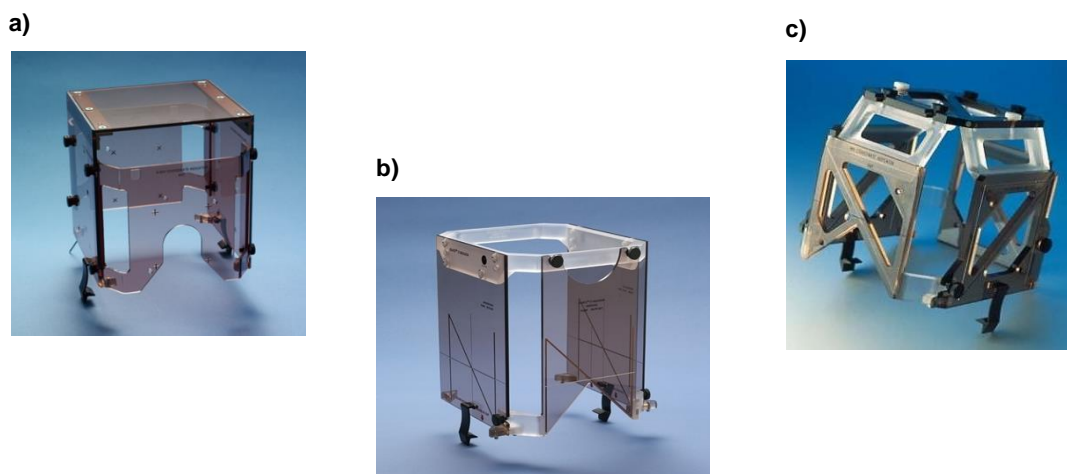
Desde la presentación del primer modelo y durante cerca de 50 años, el diseño del marco estereotáctico de Leksell fue siendo mejorado y convenientemente adaptado a los distintos avances en las pruebas de neuroimagen. En la actualidad, el modelo empleado es el G, compatible con todas las técnicas de imagen actuales por no emplear componentes ferromagnéticos, y es resultado de las modificaciones de sus predecesores, los modelos A, B y D. Como con el sistema CRW, podría hablarse de que se trata de un sistema modular.

El dispositivo está constituido por una base o marco rectangular de 210 x 190 mm, que se fija firmemente a la cabeza del paciente en cuatro puntos por medio de una estructura de barras y tornillos. Sobre este marco, e interponiendo dos barras perpendiculares a él finalizadas en sendos anillos, se posiciona un arco semicircular en posición anteroposterior o laterolateral, a lo largo del que los instrumentos pueden ser deslizados. Sobre los anillos, el arco puede ser balanceado y fijado en la posición más adecuada en función de los objetivos de la cirugía. De igual forma que en el sistema CRW, la diana se localiza en el centro del anillo que, en esta ocasión, tiene un radio de 190 mm <sup>129</sup> (Figura 35).



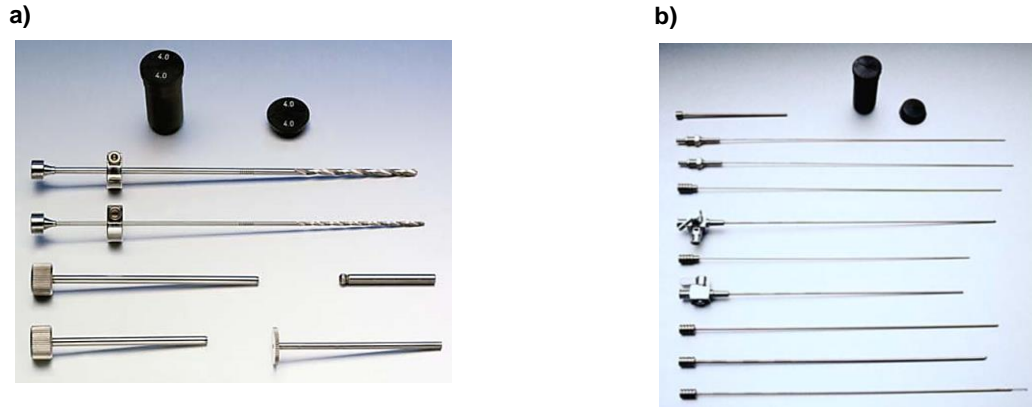
**Fig. 35.** Sistema estereotático de Leksell <sup>129</sup>.  
(a) Módulos base del sistema. (b) Montaje sobre paciente.

El sistema estereotático Leksell cuenta, entre sus componentes, con diversos sistemas de localización empleados durante la adquisición de las pruebas de neuroimagen del paciente y que muestran compatibilidad con la radiografía convencional, el TC y la RMN. Para su uso, son ajustados por cuatro puntos en el marco, logrando con ello prevenir posibles errores en el posicionamiento del sistema de marcas fiduciales <sup>129</sup> (Figura 36).



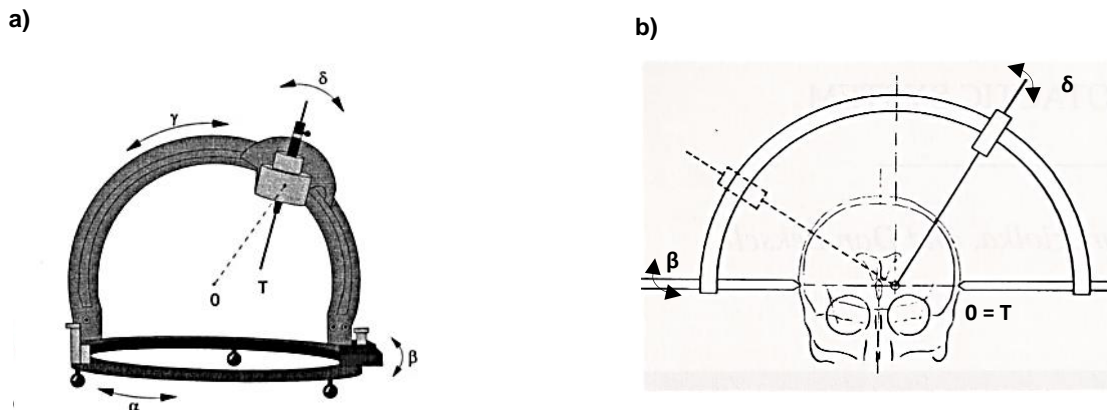
**Fig. 36.** Localizadores del sistema estereotático Leksell CRW <sup>129</sup>.  
(a) Radiología convencional. (b) TC. (c) RMN multiplanar.

De igual forma, el dispositivo Leksell posee una amplísima variedad de instrumentos diagnóstico-terapéuticos, siempre con una longitud de trabajo de 190 mm, para el desarrollo de las distintas intervenciones quirúrgicas <sup>129</sup> (Figura 37).



### c) Fundamentos.

Al igual que el sistema CRW, y a diferencia del BRW, el dispositivo de Leksell se caracteriza por regirse por el principio de arco centrado, que, como ya se ha mencionado, consiste en que el arco que se fija a la cabeza del paciente tiene por centro o radio la diana cerebral que el neurocirujano ha seleccionado, de tal forma que todo instrumento que se sitúa en el arco, apunta a este target y, sea cual sea la trayectoria, lo acabará alcanzando (Figura 38).

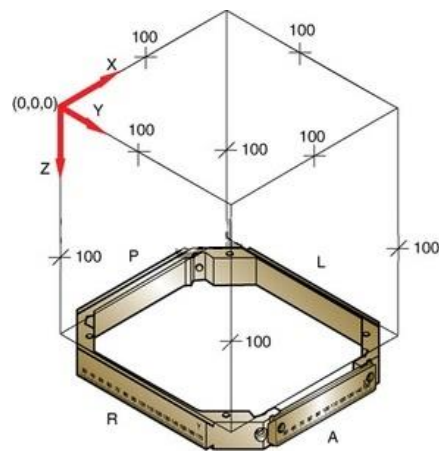


**Fig. 38.** Principio de arco no centrado y centrado, esquemas.  
(a) Arco no centrado en sistema BRW. (b) Arco centrado en sistema Leksell.

El sistema estereotáctico de Leksell fue de los primeros en adaptarse al empleo del TC cerebral, produciéndose este hecho en el año 1980. Para ello, el dispositivo hubo de rediseñarse reduciendo en su estructura la cantidad de metal en sus componentes, Modelo B, y fueron desarrollados sistemas de localización compatibles<sup>130</sup>. De igual forma, y con el advenimiento de la RMN, en el año 1985 fue presentado el Modelo D, compatible con este tipo de prueba de neuroimagen, que, como su predecesor, fue acompañado de su correspondiente localizador<sup>131</sup>. En la actualidad, el modelo G, puede ser empleado con TC y RMN. A las bases del funcionamiento de estos localizadores y el cómo logran transformar la información obtenida en

los cortes de las pruebas radiológicas en información estereotáctica, ya nos hemos referido en el contexto del sistema CRW y no insistiremos sobre ellas, puesto que son comparables. Tan sólo aludir que, de forma similar a este dispositivo, y para facilitar la obtención de las coordenadas de trabajo, pueden ser empleados diversos softwares de planificación. Aunque muchos otros pueden ser empleados con el sistema estereotáctico Leksell, la casa Elekta ofrece el denominado Leksell Surgiplan®, un software modular con diferentes aplicaciones como el Pre-planning™, AtlasSpace™, ColorPET™, ImageMerge™ y Stereotactic Planning™<sup>129</sup>.

Por último, en este apartado, resulta interesante mencionar que este sistema sitúa el origen imaginario del sistema de coordenadas cartesianas ( $x = 0$ ,  $y = 0$ ,  $z = 0$ ) en posición superior lateral derecha respecto a la base del marco, mientras que al centro geométrico de este marco le corresponden las coordenadas  $x = 100$ ,  $y = 100$ ,  $z = 100$  (Figura 39).



**Fig. 39.** Sistema de coordenadas cartesianas sobre marco estereotáctico de Leksell.

#### d) Usos.

El sistema estereotáctico Leksell, dada la versatilidad que le confieren sus diversas posiciones de montaje y la variedad de instrumental compatible con el que cuenta, puede ser empleado en muy diversos procedimientos diagnóstico - terapéuticos, desde la realización de biopsias estereotácticas hasta la endoscopia, pasando por la implantación de electrodos, las lesiones o la evacuación de hematomas. Actualmente, se emplea en más 50 países y en miles de servicios neuroquirúrgicos de forma habitual<sup>129,130,131</sup>.

Con el sistema estereotáctico de Leksell, concluimos nuestra revisión de los marcos estereotácticos, desde una perspectiva tanto histórica como actual.

## 1.4 Pruebas de neuroimagen y programas de planificación

Desde los comienzos de la Neurocirugía estereotáctica hasta la actualidad, las pruebas de neuroimagen han constituido un prerrequisito, y a veces incluso una limitación, para el desarrollo y la evolución de estos tipos de intervenciones quirúrgicas. Por ello, y, muy especialmente, por los objetivos que queremos alcanzar y esclarecer en este trabajo, dedicaremos un capítulo de nuestra Tesis a la breve descripción de los principios en los que se sustentan las técnicas de imagen estructurales y funcionales basadas en los rayos X, la tomografía computerizada, la resonancia magnética nuclear y la gammagrafía. De igual forma, y en este capítulo, nos referiremos a los programas de planificación y cálculo de coordenadas estereotácticas que se han convertido, en la actualidad, en una herramienta habitual en el desarrollo de las técnicas estereotácticas.

### 1.4.1 Pruebas de neuroimagen.

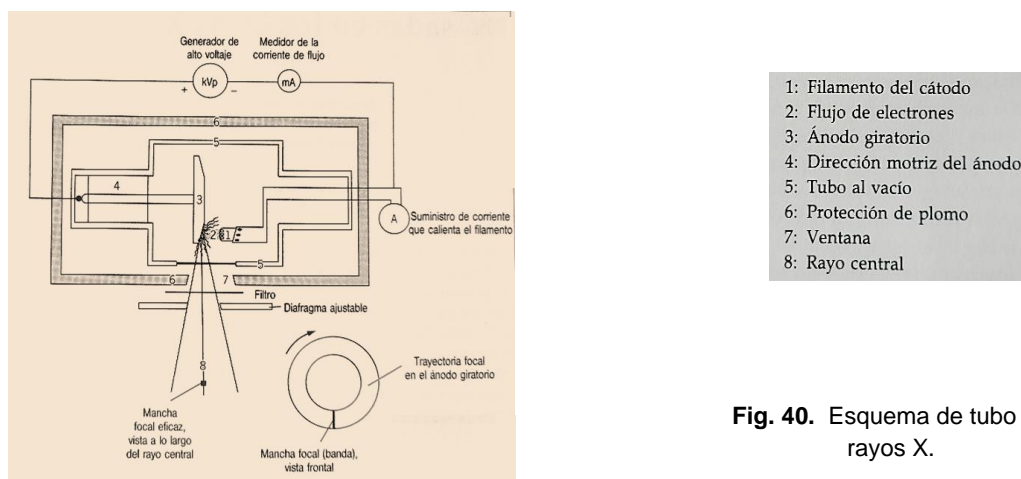
#### 1.4.1.1 Los Rayos X.

##### a) Concepto y fuente de rayos X

Los rayos X, descubiertos por el físico alemán Wilhelm Conrad Röntgen en 1895 <sup>132</sup>, se constituyen en parte del espectro de las ondas electromagnéticas, encontrándose las longitudes de onda útiles para el diagnóstico por imagen entre 0,06 y 0,006 nanómetros

Desde un punto de vista práctico, los rayos X suelen ser representados como flujos de propagación lineal de cuantos invisibles de energía, los fotones, caracterizándose así por sus energías fotónicas, y no por sus longitudes o frecuencias de onda. La unidad para representar la energía fotónica de los rayos X es el kiloelectrón-voltio (KeV) siendo el intervalo aplicable al diagnóstico el que se encuentra entre los 20 y los 200 KeV.

La fuente de rayos X, es el tubo de rayos X. En él, es emitido a partir de un filamento de tungsteno calentado eléctricamente (cátodo), un estrecho flujo de electrones que es acelerado en el vacío, y enfocado electrostáticamente para impactar contra el blanco (ánodo), el cual emite una pequeña fracción de la energía incidente de los electrones (entre el 0,2 y el 2%) en forma de rayos X. El resto de la energía emitida se disipa en forma de calor en el ánodo, estructura con forma de disco que suele estar compuesta por una aleación de tungsteno, material que le proporciona una estabilidad térmica elevada y que, al girar a alta velocidad, dispersa la carga térmica (Figura 40) <sup>133,134,135,136</sup>.



**Fig. 40.** Esquema de tubo de rayos X.

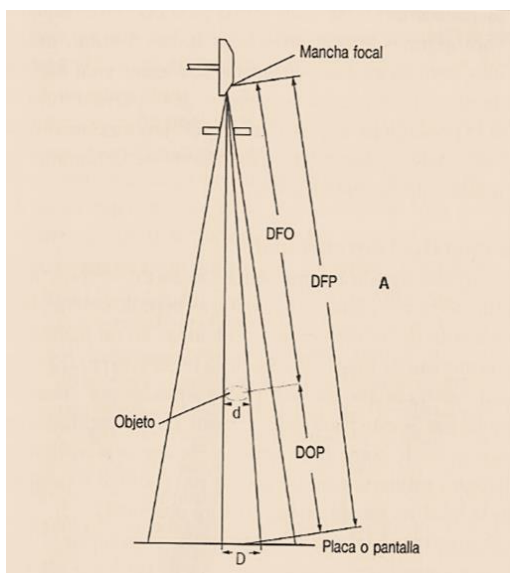
Las posibilidades de visualización de las imágenes obtenidas por medio de los rayos X, fueron variando con el tiempo, acorde con el desarrollo tecnológico <sup>137,138</sup>.

En los primeros años de empleo de la radiología convencional, la imagen transmitida por el haz de rayos X que emergía del paciente, podía ser observada directamente en una pantalla recubierta con una sustancia denominada “fósforo”, sustancia que emitía luz fluorescente cuando recibía el impacto de los rayos. Posteriormente, con objeto de minimizar la exposición a la radiación a la que se sometía a los radiólogos, la aparición del tubo intensificador, en el que la imagen puede ser visualizada en un monitor de TV, supuso un avance muy significativo <sup>139</sup>.

## b) Geometría de la imagen

### - Principio geométrico de la proyección central

En radiografía convencional, la imagen aparece como una proyección bidimensional de un objeto tridimensional. Sigue el principio geométrico de la proyección central o cónica, que se define como aquella en la que el centro de proyección se ubica en un punto finito, y por él pasan todas las líneas proyectantes <sup>136</sup>, hecho que confiere a la imagen determinadas características. Por un lado, la imagen siempre está amplificada. Esta amplificación es mayor cuando aumenta la distancia entre el objeto y la placa, y menor cuando se reduce la distancia entre el objeto y el foco, por lo que las distorsiones dimensionales son inherentes a la obtención de imágenes, ya que, incluso dentro del mismo objeto, aquellas estructuras situadas a más distancia de la placa, aparecerán más aumentadas que las más próximas. Este efecto será más pronunciado cuanto mayor sea el grosor del objeto (Figura 41).



**Fig. 41.** Amplificación lineal (A).  
 $A = D/d = DFP/DFO = DFP/DFP - DOP$ .

Por otro, resulta inherente al principio de formación de imágenes, el hecho de que los elementos estructurales situados a lo largo del mismo trayecto lineal están superpuestos, y como consecuencia, la imagen no proporciona información sobre las profundidades relativas al objeto. Finalmente, la nitidez del contorno de la imagen de un objeto, depende en gran medida del tamaño de la mancha focal, así como de la distancia objeto-placa.

#### - Radiación dispersa y estrategias de minimización

La interacción de los rayos X incidentes con el objeto origina una dispersión aleatoria de los fotones de los rayos X. Esta dispersión, por un lado, contribuye de forma relevante a la atenuación del rayo en la que se basa la obtención de las imágenes y, por otro, constituye un problema si los fotones dispersados alcanzan la placa ya que deterioran el contraste y, como resultado, la resolución de la imagen. Con el objeto de que la calidad de la imagen sea óptima, pueden ser empleadas hasta 5 estrategias durante su obtención <sup>137</sup>:

- Colimación del flujo al mínimo necesario para obtener la imagen de la estructura anatómica en cuestión.
- Correcta colocación del paciente para reducir la longitud del trayecto recorrido por el haz a través de la región corporal examinada.
- Aumento de la fase de aire entre el objeto y la placa, con el fin de que muchos de los fotones dispersados no lleguen a la placa.
- Elección de un kvp adecuado respecto a la composición elemental del objeto, para aumentar al máximo las interacciones fotoeléctricas.
- Empleo de parrillas insertadas en el trayecto del haz frente a la placa. Las parrillas están constituidas por finas tiras de plomo, capaces de absorber los rayos X que no llegan a ellas de forma paralela o casi paralela.

#### c) Rayos X y procedimientos estereotácticos

Aunque, en la actualidad, la localización de las dianas por medio de la radiografía convencional ha caído en desuso, nos referiremos brevemente a ella debido a su relevancia y carácter indispensable en los comienzos de la Neurocirugía estereotáctica en humanos y en el manejo de los primeros marcos estereotácticos <sup>65,88</sup>. También, porque será empleada como parte de la metodología de nuestra Tesis.

Como es obvio, la radiografía convencional en las técnicas estereotácticas debe ser empleada de tal forma que proporcione la información suficiente en los tres ejes del espacio, x, y y z, para que el objetivo pueda ser alcanzado con precisión durante la cirugía. De esta manera, además de que las alineaciones típicas de la radiografía, anteroposterior y laterolateral, deben ser establecidas de forma precisa con respecto a la cabeza del paciente y el marco estereotáctico, hay que tener en cuenta tres factores en el momento del examen radiológico para que nuestras medidas sobre éste sean precisas: la magnificación, la distorsión de la imagen y la posición de la cabeza del paciente <sup>138</sup>.

La magnificación, como hemos visto previamente, es determinada por la distancia entre el tubo de rayos X y la cabeza del paciente, y la distancia entre la cabeza del paciente y la placa de rayos X. En radiografías estereotácticas, es muy importante minimizar este efecto para mejorar la precisión, objetivo que se logra, por un lado, mediante una colimación adecuada de los rayos X y, por otro, manteniendo una distancia constante entre el tubo de rayos X y la cabeza, y situando la placa de rayos X lo más cercana posible a la cabeza del paciente. Las fórmulas que relacionan el factor de magnificación con la distancia real vienen dadas por:



$$\text{Factor de magnificación (FM)} = \frac{\text{Distancia entre dos puntos de referencia medida en radiografía – Distancia real entre esos dos puntos (DPR-DP)}}{\text{Distancia real entre puntos (DR)}} \quad \text{Fórmula 32}$$

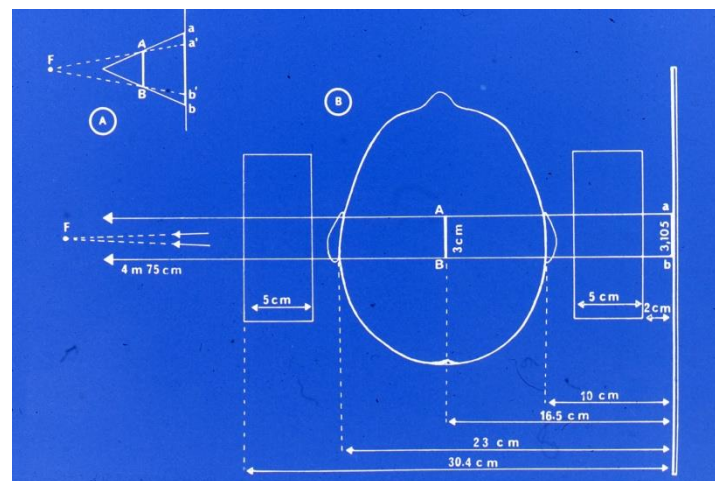
$$\text{Distancia verdadera (DV)} = \text{DPR} - (\text{DPR} \times \text{FM}) \quad \text{Fórmula 33}$$

$$\text{DPR} = \text{DV} + (\text{DV} \times \text{FM}) \quad \text{Fórmula 34}$$

La distorsión de la imagen viene producida por movimientos en el tubo de rayos X durante la realización del estudio. El posicionamiento de retículas radioopacas en posición anteroposterior y laterolateral para asegurar la alineación apropiada de estas proyecciones, permiten, a su vez, detectar y corregir problemas relacionados con la distorsión.

Por último, y en relación a la posición de la cabeza del paciente, pueden ocasionarse errores en la precisión debido a rotación sobre el eje vertical, y a inclinación sobre el eje horizontal, errores fácilmente evitables si se es atento y metódico durante la implantación del dispositivo estereotáctico.

Finalmente, en este apartado, mencionar que, en función del marco estereotáctico empleado, la metodología para la realización de los cálculos estereotácticos y el cómo poder evitar la distorsión, llegó a ser muy diversa, aunque en todas ellas constituyeron un papel fundamental las técnicas de pneumoencefalografía y ventriculografía para la observación de las marcas de referencia intraventriculares, marcas sobre las que orquestar estos cálculos (Figura 42).



**Fig. 42.** Marco estereotáctico de Tailarach. Esquema de distorsión y cómo evitarlo posicionando los aparatos de rayos a 5 metros del paciente.  
Cortesía: Prof. Rafael García de Sola.



### 1.4.1.2 La tomografía axial computerizada.

#### a) Concepto de tomografía y tomógrafo computerizado

La tomografía axial computerizada (TAC), fue desarrollada por Godfrey N. Hounsfield en Inglaterra en el año 1973 <sup>139</sup>, descubrimiento que le permitió ganar el Premio Nobel en 1979. Una imagen de tomografía computerizada es una matriz cuadrículada constituida por elementos denominados pixels. Cada píxel representa un pequeño elemento de volumen, un voxel, dentro de una sección o corte de la región corporal explorada.

El equipo a partir del que se obtienen estas pruebas radiológicas se denomina tomógrafo computerizado. En él, el tubo de rayos X se pone en movimiento alrededor del paciente por medio de un raíl circular, conocido como *gantry*, en medio del cual, se sitúa la mesa de exploración. Después de que el tomógrafo completa el movimiento de 360° y realiza todas las determinaciones, el paciente es desplazado una longitud predeterminada y se obtiene la siguiente serie de determinaciones. El grosor del corte del tomógrafo puede variar entre 1 y 20 mm en la mayoría de los aparatos, siendo la matriz típica de los tomógrafos modernos de 512 x 512 pixels, con un tamaño de cada píxel de 0,5 mm (Figura 43).

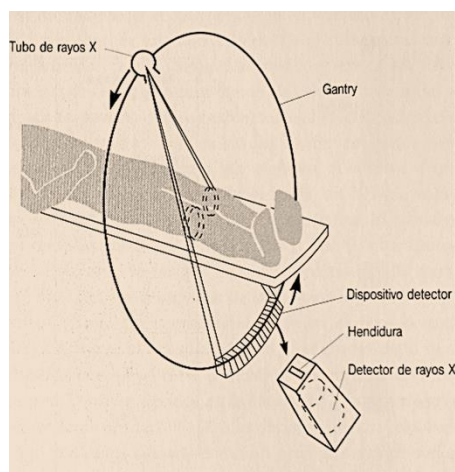


Fig. 43. Esquema de tomógrafo computerizado.

El tomógrafo también puede emplearse para obtener una imagen similar a la de una radiografía convencional, si el tubo de rayos X y el conjunto de detectores se mantienen inmóviles, mientras el paciente es desplazado longitudinalmente en el *gantry* <sup>140</sup>.

#### b) Construcción de la imagen

La atenuación de los rayos X registrada a lo largo de uno de los muchos trayectos, es la suma de las contribuciones de todos los voxels atravesados. Mediante un proceso informático, conocido como "proyección posterior filtrada", se puede calcular el coeficiente de atenuación lineal media de cada vóxel y asignarle un valor de tonalidad gris relacionado de forma lineal con su magnitud. Los coeficientes de atenuación se calculan en relación al del agua, siendo éste, por definición, igual a 0, y se hace corresponder el coeficiente del aire con -1000 (estructura de baja atenuación), y el del metal con +1000 (estructura de alta atenuación). Esta escala de coeficientes de atenuación que se extiende a lo largo de 2000 unidades, se denomina *escala de Hounsfield*, y una unidad recibe el nombre de *unidad de Hounsfield*.

Por último, y en relación a la atenuación que experimentan los rayos X a lo largo de su trayecto, es importante tener en cuenta, por un lado, que las dimensiones de una estructura pueden estar distorsionadas especialmente en las zonas en las que confluyen tejidos con coeficientes de atenuación muy diversos, por ejemplo, entre el hueso y el parénquima cerebral. Esta distorsión en las imágenes se denominan efectos de volumen parcial, y se hacen más pronunciados cuanto mayor es el grosor de los cortes. Por otro, es interesante conocer que los medios de contraste radiológico como el bario, el yodo, el aire o el dióxido de carbono, son una estrategia para aumentar o reducir el coeficiente de atenuación de los rayos X de un tejido, con el fin de que destaque en un contraste positivo o negativo respecto a su entorno <sup>140</sup>.

### **c) Tomografía axial computerizada y procedimientos estereotácticos**

Desde su nacimiento, la tomografía computerizada se constituyó en fundamental como instrumento aplicado al diagnóstico de la patología cerebral, así como en un paso crucial para la localización de la diana en los procedimientos estereotácticos. Esta técnica, además, supuso una revolución en la neurocirugía estereotáctica al introducir un nuevo lenguaje en relación a las coordenadas, de tal forma que la dirección laterolateral se haría corresponder a la coordenada x en lugar de la, hasta entonces, z, la dirección anteroposterior se haría corresponder con la coordenada y, en lugar de la, hasta entonces x, y la dirección dorsoventral pasaría a ser la coordenada z en lugar de la, hasta entonces, coordenada y <sup>141</sup>.

Para la correcta aplicación de la tomografía a las técnicas estereotácticas, se deben manejar de forma adecuada tres elementos fundamentales y obvios, a saber, el paciente, las pruebas de imagen y el cálculo de las coordenadas.

En relación al paciente, se requiere que el marco estereotáctico proporcione marcas fiduciales que sean visibles en todos los cortes adquiridos, que estén lo más cerca posible a la cabeza de paciente y que su relación con ésta sea constante, todo ello, con vistas a minimizar el error en las medidas. Además, y en la misma línea de tratar de disminuir el error, mientras que la inmovilidad del paciente en el TC diagnóstico es importante, esta inmovilidad en el TC estereotáctico es mandatoria y condiciona, de manera muy relevante, el éxito del procedimiento estereotáctico <sup>142</sup>.

En cuanto a las características que deben poseer los cortes de TC para las técnicas estereotácticas, se debe tener en cuenta que la precisión a la hora de valorar una pequeña área cerebral enferma es dependiente del grosor del corte. En cambio, es bien conocido que la resolución espacial en la imagen de TC se reduce cuanto menor es el grosor del corte, debido a que los cortes finos tienen un ratio señal / ruido más desfavorable. A pesar de esta apreciación, en los procedimientos estereotácticos se recomienda, y prevalece, la indicación de realizar cortes con un grosor máximo de 5 mm o menos, objetivo que se logra mediante la colimación del rayo, con un espacio entre dos cortes contiguos de 0,5 mm, junto con, para mejorar la visualización de los límites de la patología cerebral y los cálculos de su volumen, la inyección en el paciente de contraste intravenoso <sup>143</sup>.

Por último y respecto a los cálculos, al igual que con la radiografía convencional y en función del momento histórico, se establecieron diversos métodos para el cálculo de coordenadas estereotácticas a partir de la información proporcionada por los cortes de TC. En general, se puede hacer referencia a tres métodos: a) cálculos manuales a partir de las imágenes amplificadas con ayuda de grids milimetrados, b) cálculos con el software del TC donde se realiza el estudio, y c) cálculos con softwares de planificación creados con ese objeto y a los que nos referiremos más adelante.

Actualmente, el estudio de TC en condiciones estereotácticas conforma, para la mayoría de los neurocirujanos, una pieza clave durante el procedimiento, y puede llegar a constituirse, en ocasiones, en el paso más difícil, ya que aquellos potenciales errores que pueden darse durante

la adquisición de la imagen o el cálculo de las coordenadas, pueden derivar en consecuencias fatales durante la cirugía en el paciente. De esta forma, y tal y como mencionaba Leksell hace ya varias décadas, la comprobación de que el estudio es apto para la cirugía, es responsabilidad exclusiva del neurocirujano <sup>144</sup>.

### 1.4.1.3 La resonancia magnética.

#### a) Concepto y aparato de resonancia magnética nuclear

La resonancia magnética nuclear se basa en la manipulación de los momentos dipolares magnéticos o *spins* de los núcleos de los átomos, especialmente el del hidrógeno, mediante la aplicación externa de campos magnéticos, y el posterior registro y análisis de las radioseñales emitidas por dichos núcleos, en respuesta a estas manipulaciones <sup>145,146</sup>.

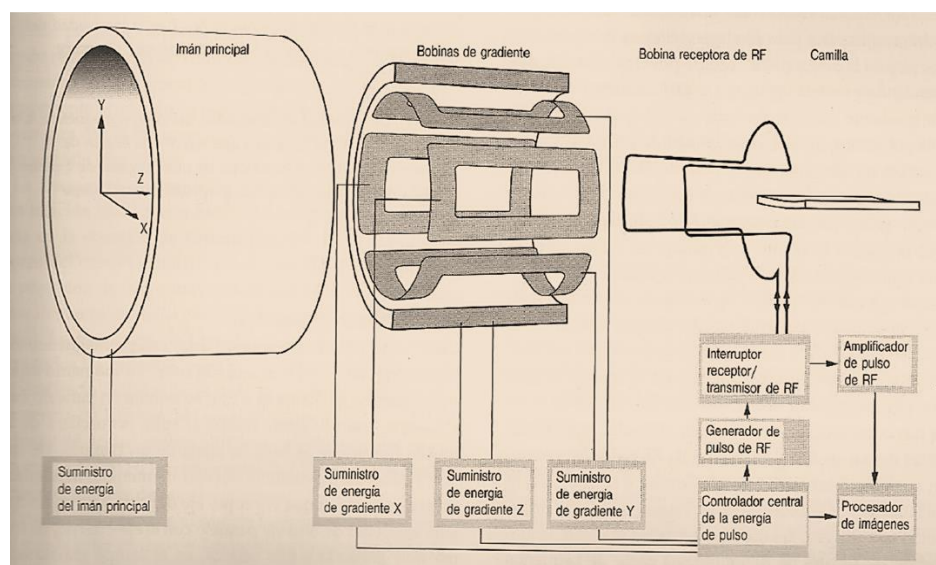
El desarrollo de las técnicas de imagen diagnósticas basadas en la RMN, requirió la construcción de aparatos para la generación de campos magnéticos fuertes y uniformes, que permitieran la introducción en ellos del cuerpo humano, así como el desarrollo de métodos para resolver el origen topológico de las complejas radioseñales emitidas desde el interior del paciente. En los Servicios de Radiodiagnóstico pueden ser encontrados, en la actualidad, RMN de 1,5 y de 3 Teslas. Matemáticamente, la fuerza del campo magnético y la frecuencia de la señal se relacionan mediante la ecuación de Larmor:

$$F = \gamma B_0$$

**Fórmula 35**

En esta ecuación,  $\gamma$  es una constante que se denomina radio giromagnético, y que para el hidrógeno se corresponde con 42.577 MHz/T, mientras que  $B_0$  es la magnitud del campo magnético empleado, cuya unidad es el Tesla (1 T = 20000 veces la fuerza del campo magnético de la tierra) <sup>147</sup>.

Los componentes básicos del aparato de RMN son un imán principal, un sistema de bobinas situadas en el interior del cilindro del imán y una bobina transmisora/receptora de radiofrecuencias, que se sitúa en el interior del sistema de bobinas los siguientes <sup>148</sup> (Figura 44).



**Fig. 44.** Esquema de aparato de resonancia magnética nuclear.

## **b) Construcción de la imagen y secuencias de pulso en RMN**

Las señales de radiofrecuencia recibidas, se analizan mediante la transformación de Fourier y se descodifican espacialmente en su procesador para visualizarse como una imagen, la cual representa un mapa de la amplitud de las señales de radiofrecuencia emitidas a partir de pequeños elementos de volumen en un corte imaginario del paciente <sup>149</sup>.

La imagen final de RMN es, como la imagen de TC, una matriz cuadriculada de pixels, cada uno de los cuales representa un pequeño elemento de volumen o vóxel, dentro de un corte imaginario del paciente. Para conseguir la resolución espacial requerida, es necesario conocer tres coordenadas de cada vóxel. La primera coordenada, en este caso z, se obtiene al establecer un gradiente de campo magnético a lo largo del paciente. Las otras dos coordenadas, se pueden establecer mediante varios métodos, siendo el procedimiento más común el de aplicar dos gradientes adicionales: el gradiente codificador de frecuencia, para la coordenada x, y el gradiente codificador de fase, perpendicular a los dos anteriores gradientes, para la coordenada y <sup>148</sup>:

En relación a las secuencias de pulso o modos en RMN, existe un amplio abanico. Todas ellas son consecuencia de la modificación de varios parámetros técnicos, siendo los más comúnmente manipulados, el tiempo de repetición, el tiempo de eco, y el ángulo de deflexión de la magnetización <sup>150</sup>.

Nosotros, debido al contenido de esta Tesis, destacaremos las secuencias que suelen ser empleadas en estudios cerebrales.

En el caso de las secuencias convencionales en neuroimagen encontramos <sup>151</sup> (Figura 45):

- Secuencia spin echo: es la secuencia más comúnmente empleada al ser la base para la construcción de otras secuencias. Se caracteriza por la aplicación inicial de un pulso de radiofrecuencia de 90°, seguido más adelante por uno de 180°, repitiendo esta secuencia en varias ocasiones y recibéndose las señales procedentes del tejido estimulado.
- Secuencia spin echo potenciada en T1: se obtienen usando un tiempo de repetición y un tiempo de eco cortos, y tienen como objetivo visualizar las diferencias entre tejidos durante la recuperación de la magnetización longitudinal. De esta forma, estructuras con tiempos de relajación muy cortos, como la grasa, aparecen con alta intensidad de señal respecto a aquellos con tiempos de relajación más prolongados, como el agua. Así mismo, la sustancia blanca del cerebro, por ser rica en grasa, se ve con mayor señal en relación con la sustancia gris, que tiene una baja señal por su alto contenido en agua. Las imágenes ponderadas en T1, generalmente, proporcionan la mejor resolución anatómica.
- Secuencia spin echo potenciada en T2: se obtienen empleando un tiempo de repetición y un tiempo de eco largos, y tienen como objetivo visualizar las diferencias entre tejidos durante la recuperación de la magnetización. Esta secuencia deja ver la grasa como una señal de baja intensidad, y el líquido como una señal de alta intensidad. Se produce, igualmente, una inversión en la intensidad de señal de la sustancia blanca, que se observa de menor intensidad de señal con respecto a la sustancia gris. Las imágenes ponderadas en T2 son especialmente útiles para la diferenciación del LCR.
- Secuencia spin echo potenciada en densidad de protones: se obtienen al combinar un tiempo de repetición largo junto con un tiempo de eco corto. En estas secuencias, las

estructuras líquidas producen una señal intermedia y hay una pobre diferenciación entre la sustancia blanca y la sustancia gris.

Actualmente, es una secuencia que ha sido sustituida por otras que veremos a continuación, y ya no se emplea en el protocolo de rutina de los estudios de neuroimagen.

- Secuencia de inversión de recuperación: se trata de una variante de la secuencia spin echo, en la que se añade el denominado pulso de inversión, que implica un parámetro denominado tiempo de inversión (TI).

Si el tiempo de inversión es corto, se obtiene una imagen en la que se suprime la señal del tejido graso conocida como secuencia STIR (*Short T1 Inversion Recovery*), y que puede resultar muy útil al evaluar estructuras con alto contenido graso, como la órbita.

Si el tiempo de inversión es prolongado, entonces se atenúa la señal de estructuras con alto contenido en agua, obteniéndose una imagen que es realmente una secuencia potenciada en T2 y que es conocida como secuencia FLAIR (*Fluid attenuated inversión recovery*). Esta secuencia elimina la señal del LCR, pero no la señal procedente de lesiones patológicas que suelen presentar aumento en su contenido de agua, por lo que resulta muy útil para su identificación.

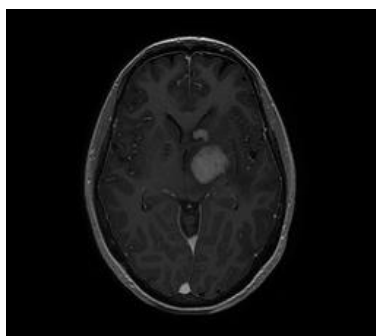
- Secuencia de gradiente de eco: consiste en una forma de adquirir señales o ecos, pero invirtiendo sucesivamente la polaridad del campo magnético externo al que está siendo expuesto el tejido, siendo conocido este proceso como adquisición de ecos por inversión de gradientes. En esta secuencia, el parámetro que debe ser tenido más en cuenta es el ángulo de deflexión de la magnetización. En general, los ángulos mayores de 45 grados, proporcionan información potenciada en T1, mientras los menores a 45°, no proporcionan información potenciada en T2, sino potenciada en lo que es conocido como T2\* o susceptibilidad magnética, secuencia sensible a las heterogeneidades del campo magnético producido por múltiples factores, entre ellos los productos de degradación de la hemoglobina.

Debido a lo anterior, es una secuencia que resulta útil para la detección de las estructuras venosas, sangrados o transformación hemorrágica de lesiones y depósitos de sustancias en contexto de las enfermedades degenerativas.

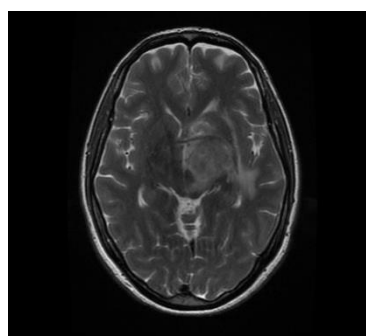
- Secuencia de gradiente de eco 3D o SWAN (*Star Weighted Angiography*): se trata de una secuencia basada en la secuencia convencional T2\* o de susceptibilidad magnética, pero sustentada sobre una adquisición multi-eco, un algoritmo especial de reconstrucción 3D y un tiempo de adquisición de imágenes corto.

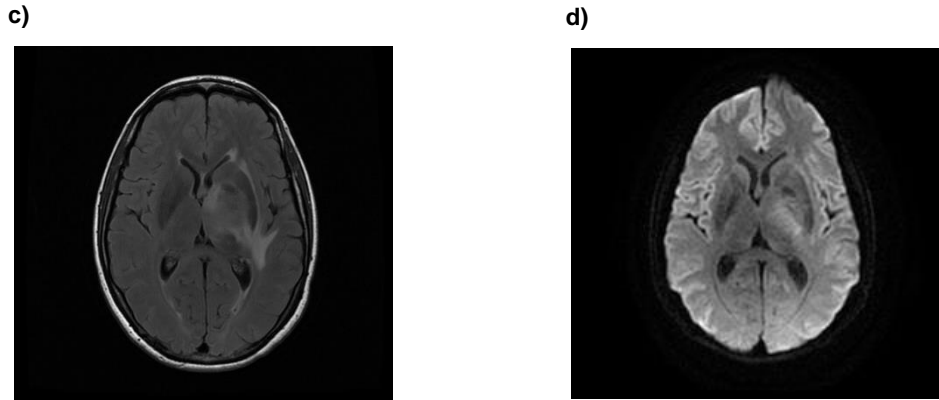
Esta secuencia es clínicamente muy útil y está desplazando a la secuencia T2\*, en la visualización de patologías relacionadas con malformaciones vasculares, hemorragias con diversos orígenes etiológicos, y daño vascular o depósitos en enfermedades degenerativas <sup>152</sup>.

a)



b)





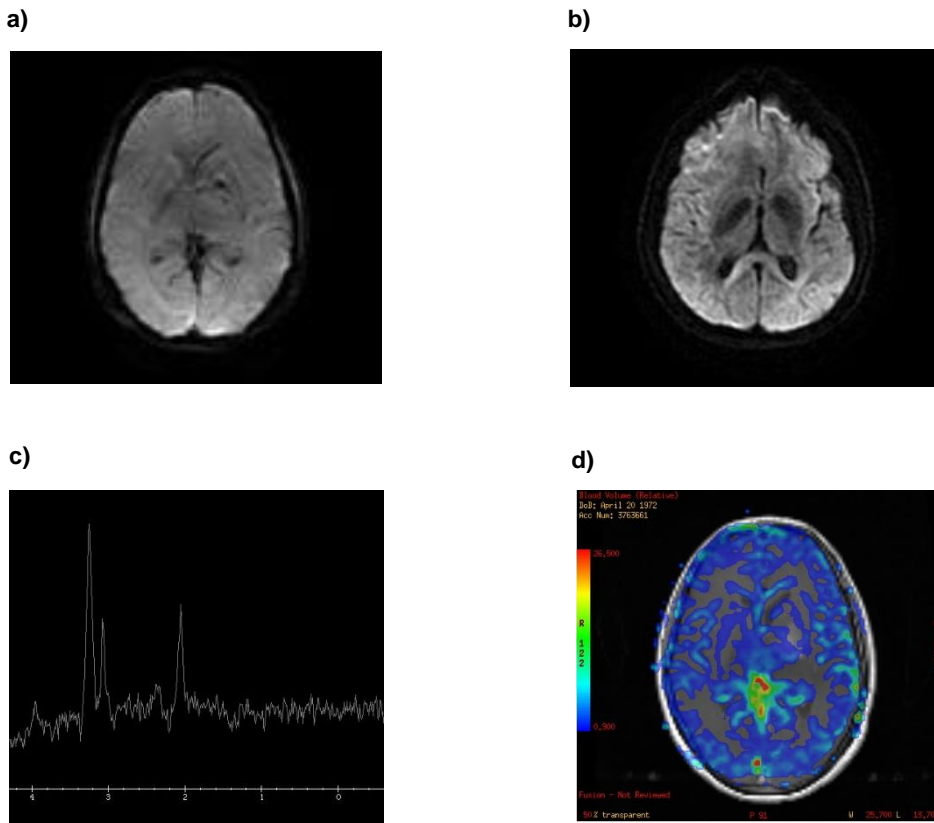
**Fig. 45.** Caso práctico. Secuencias convencionales en resonancia magnética nuclear. a) Secuencia T1 + contraste. b) Secuencia T2. c) Secuencia FLAIR. d) Secuencia SWAN.

En el caso de las secuencias funcionales en resonancia magnética, mencionar que se trata de herramientas muy valiosas que, al sumarse con las secuencias de resonancia magnética convencional, dan como resultado una mayor capacidad diagnóstica, elevando la sensibilidad y la especificidad para cada entidad patológica. Entre ellas, podemos encontrar <sup>153</sup> (Figura 46):

- Secuencia de difusión (DWI): debido a la agitación térmica y, en el caso de la RMN, a los gradientes magnéticos, las moléculas de agua de los tejidos, se encuentran en continuo movimiento. La RMN es sensible a estos pequeños desplazamientos de las moléculas de agua, por lo que adicionando los denominados gradientes de difusión a una secuencia cualesquiera de RMN, pueden ser obtenidas las imágenes potenciadas en difusión. Esta secuencia resulta útil a nivel clínico para el estudio en fases precoces de isquemia cerebral, hemorragias hiperagudas, infecciones del sistema nervioso o enfermedades desmielinizantes.
- Secuencia de tensor de difusión (DTI): en el tensor de difusión, las propiedades de difusión del agua y su anisotropía, son evaluadas usando las coordenadas espaciales x, y y z.  
Esta secuencia, es el único método de imagen no invasivo que permite mapear los trayectos de los tractos de la sustancia blanca, aspecto muy conveniente para la evaluación de la isquemia cerebral y otras enfermedades neurológicas, y en la planificación de ciertas intervenciones neuroquirúrgicas.
- Secuencia de perfusión: se pretende conseguir con ella la obtención de parámetros hemodinámicos mediante técnicas no invasivas. Para medir la perfusión y construir las imágenes, la técnica emplea los denominados trazadores <sup>154</sup>.  
Sus aplicaciones prácticas se relacionan con el ámbito de los accidentes cerebrovasculares, las lesiones ocupantes de espacio, las enfermedades neurológicas y las enfermedades psiquiátricas.
- Espectroscopia: se trata de un tipo de secuencia en RMN que depende de los mismos principios físicos que las secuencias convencionales, pero difieren en la manera de procesar los datos e interpretarlos, obteniéndose, en lugar de imágenes, una gráfica en la que se representa la presencia y la concentración de determinados metabolitos cerebrales. Todos ellos, se caracterizan por contener protones de hidrógeno y la capacidad de resonar a diferentes frecuencias a lo largo del eje químico. En general,

suelen ser estudiados, con tiempos de eco corto y largo, el N-acetil aspartato, la creatinina, la colina y el lactato, mientras con tiempo de eco cortos se estudian los lípidos, la glutamina, el glutamato y el mio-inositol.

La valoración de las concentraciones de cada una de estas sustancias puede proporcionar información metabólica complementaria a los hallazgos anatómicos, y ayudar a establecer la etiología de las lesiones en función de la alteraciones observadas.



**Fig. 46.** Caso práctico. Secuencias funcionales en resonancia magnética nuclear.  
a) Secuencia DWI. b) Secuencia DTI. c) Espectroscopia. d) Secuencia de perfusión.

Es conocido que los tiempos de relajación de un tejido determinado, se acortarán si se dirige una sustancia paramagnética o medio de contraste a este tejido, dado que la sustancia paramagnética crea campos no homogéneos. En la actualidad, el gadolinio-DTPA es el único medio de contraste que se emplea habitualmente en clínica, aunque en un futuro próximo será acompañado por otros como el MIOP, compuesto con partículas de óxido de hierro magnetizadas

153.

### c) Resonancia magnética nuclear y procedimientos estereotácticos.

La neurocirugía estereotáctica moderna, como ya hemos ido viendo, obtiene información espacial de muy diversas pruebas de neuroimagen, entre ellas, de la resonancia magnética nuclear. En cambio, y en el caso de esta última, juega un papel muy importante en cuanto a la fidelidad de la información que nos proporciona, las posibles distorsiones en las imágenes que

nos muestra, causadas, o bien por el propio campo magnético en el que se sustenta la técnica, o bien por las características de los objetos que se sitúan en él.

En relación a las distorsiones geométricas originadas por el campo magnético, éstas pueden minimizarse si se logra un campo magnético homogéneo y lineal, estrategias que se alcanzan mediante programas informáticos y circuitos electrónicos compensatorios, y en las que el empleo de *phantoms* juega un papel clave como referencia en las correcciones tras la adquisición del estudio.

En cuanto a las distorsiones relacionadas con la introducción de un objeto dentro del campo magnético, encontramos que los artefactos producidos por los objetos metálicos son origen, quizás, de la distorsión más dramática de la fidelidad espacial mostrada en un estudio de RMN, siendo este artefacto metálico especialmente severo si el metal tiene en su composición hierro <sup>155</sup>. El aire y los tejidos presentan muy diferentes susceptibilidades magnéticas, por lo que aquellos lugares en los que coinciden y contactan sus límites, pueden provocar perturbaciones en el campo magnético denominadas artefactos de susceptibilidad magnética. En general, estos artefactos son más sutiles que los artefactos metálicos, pero pueden llegar a ser generalizados y son escasamente predecibles <sup>156,157</sup>. Otra fuente en potencia de imprecisión espacial en las imágenes, puede venir dada por el ambiente químico en el que se encuentran los protones que son estimulados, de tal forma que los protones que se encuentran en estructuras anatómicas con grasa, tienen unas frecuencias de resonancia ligeramente más bajas que si se encuentran en un ambiente acuoso <sup>158</sup>. De igual forma, la localización de los vasos sanguíneos es importante, para evitar dañarlos durante nuestra trayectoria hasta el target. Sin embargo, tanto el flujo de los vasos sanguíneos y su orientación, como el del LCR, pueden influir de forma compleja en las imágenes, originando señales más intensas o más débiles de los esperado, ocasionando los llamados artefactos de flujo <sup>159,160</sup>. Finalmente, las imágenes pueden verse influidas por los artefactos de movimiento, que constituyen un problema mucho mayor que en el caso del TC, debido a que los tiempos de exploración de la RMN son considerablemente más largos

Así, aunque la RMN proporciona una valiosa información para la localización espacial, existen numerosos factores que pueden causar errores muy relevantes en el quirófano, aún cuando la imagen parece normal al ojo humano, por lo que, tanto el manejo adecuado de los parámetros técnicos durante la adquisición de los estudios, como la fusión o la correlación de diversos tipos de estudios radiológicos, son estrategias fundamentales para la corrección y la detección de la distorsión espacial, y alcanzar así la diana de la manera más precisa durante la intervención estereotáctica.

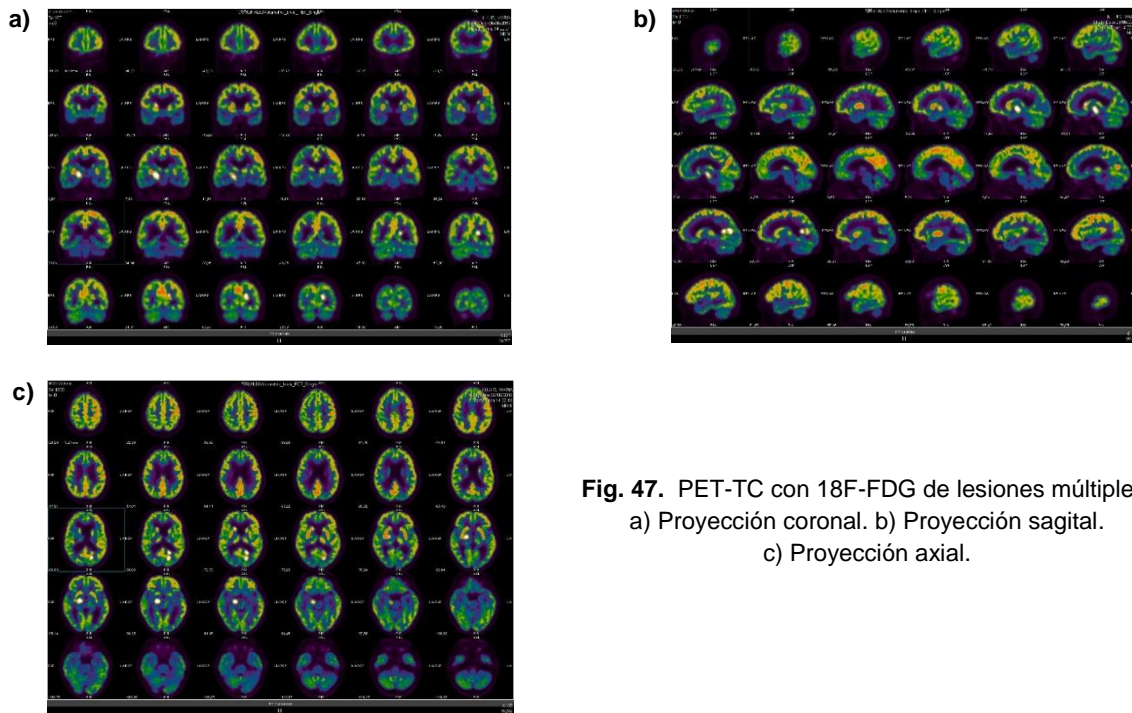
Para el empleo de la RMN en Neurocirugía estereotáctica, el grosor de los cortes debe estar entre 1 y 2 mm, mejorando la resolución espacial de la lesión si, durante el estudio, se emplea contraste intravenoso. El cálculo de las coordenadas estereotácticas, y al igual que en el caso del TC, puede ser realizado mediante tres métodos: a) con cálculos manuales a partir de las imágenes amplificadas con ayuda de grids milimetrados, b) con el software de la RMN donde se realiza el estudio y c) son softwares de planificación <sup>133</sup>.

En definitiva, la RMN ha mostrado ser una herramienta muy útil para la localización de la diana en Neurocirugía estereotáctica por la fiabilidad anatómica de la información que nos proporciona, aspecto al que se añade la posibilidad de obtener imágenes multiplanares con las que visualizar el objetivo en las tres dimensiones del espacio (axial, coronal y sagital). En cambio, su empleo requiere el compromiso por parte de los Servicios de Radiodiagnóstico en relación a la comprobación frecuente de la calidad de los estudios, con vistas al reconocimiento y minimización de posibles fuentes de distorsión de la imagen.



#### 1.4.1.4 La gammagrafía.

La gammagrafía, y más concretamente el PET-TC cerebral tiene, hasta ahora, una aplicación limitada y muy poco extendida en las técnicas estereotácticas. Es empleado como posible estudio adicional con el que contribuir a una optimización del rendimiento diagnóstico de la biopsia al poner de manifiesto las zonas metabólicamente más activas de la región a biopsiar <sup>137,140</sup> (Figura 47).



**Fig. 47.** PET-TC con 18F-FDG de lesiones múltiples.  
a) Proyección coronal. b) Proyección sagital.  
c) Proyección axial.

### 1.4.2 Programas de planificación.

La aplicación de la tecnología informática a la Neurocirugía estereotáctica, abrió a los neurocirujanos la posibilidad de involucrarse en una nueva y amplia variedad de campos como la neuronavegación, la radiocirugía o la neurocirugía robótica. De igual forma, y gracias a las reconstrucciones en las imágenes que se podían obtener con ella, se afianzó el concepto de “volumen en el espacio” frente al de “punto en el espacio” establecido por Kelly <sup>161</sup>, ya que las coordenadas del objetivo pasaban fácilmente de ser bidimensionales en el corte de TC o RMN a tridimensionales, mediante la aplicación de programas informáticos y fórmulas matemáticas, facilitando así la planificación quirúrgica.

Actualmente, existen una amplia variedad de softwares que nos ayudan, no sólo a la localización precisa de la diana, sino también a la apreciación de las estructuras que lo rodean en el espacio tridimensional. Algunos de ellos ya han sido mencionados en estas páginas, como los dependientes de las casas comerciales que actualmente fabrican el sistema estereotáctico CRW, Integra Neurosciences®, y el dispositivo estereotáctico de Leksell, Elekta Instruments Inc. En cambio, en este apartado, nos centraremos en dos paquetes de *softwares* fabricados por las casas comerciales Brainlab® y Medtronic®, al ser los empleados en la metodología de nuestra Tesis.

#### a) Sistemas guiados por imagen Brainlab®

La compañía Brainlab® fue fundada en Munich en 1989 por Stefan Vilsmeier, siendo presentado su primer *software* para el empleo en Neurocirugía, en la Universidad de Viena en el año 1990. Desde entonces, y durante su más de dos décadas de historia, se ha convertido en una importante multinacional que ha implantado sus productos en decenas de países y miles de centros hospitalarios en todo el mundo.

Desde una perspectiva histórica, Brainlab® comenzó sus trabajos diseñando un *software* que posibilitara, con el uso de un ratón, la planificación preoperatoria de las intervenciones neuroquirúrgicas, para, pocos años más tarde, introducir este *software* en el quirófano mediante unidades móviles, llegando hasta el momento actual, en el que puede disponerse de la denominada BrainSUITE que puede llegar a incluir <sup>162</sup>:

- Sistemas de neuroimagen intraoperatoria, por medio de TC intraoperatorio (Sistema Airo), RMN intraoperatoria (Brainlab® iMRI) o Ecografía intraoperatoria, posibilitando, con ellos, la obtención de información anatómica durante la intervención quirúrgica
- Sistemas de navegación móvil para cráneo y columna (VectorVision) en tiempo real, tras el registro intraoperatorio y correlación de la posición del paciente con el sistema mediante puntero (Softouch®) o láser (Z- touch®).
- *Softwares* para la planificación de cirugías resectivas de lesiones intracraneales empleando imágenes anatómicas (Brainlab® Cranial 3.0) y/o funcionales (iPlan® Fiber tracking e iPlan® BOLD MRI), *softwares* para la inserción navegada de tornillos (Brainlab® Spinal Navigation) y *softwares* para la planificación de cirugías estereotácticas (iPlan® Stereotaxy). Todos estos tipos de *softwares*, así como las planificaciones que realicemos en ellos, pueden ser accesibles desde muy distintos puntos geográficos (intrahospitalarios o en domicilios) con la denominada Brainlab® Node, que fue creada por la compañía en el año 2006.

Centrándonos, de acuerdo con el contenido de nuestra Tesis, en el *software* de planificación estereotáctica iPlan® Stereotaxy, fue un producto desarrollado específicamente para la planificación estereotáctica de dianas y las trayectorias para alcanzarlos, tanto en el contexto de Neurocirugía estereotáctica como en el de Neurocirugía funcional.

Para su empleo, se requiere introducir en el sistema imágenes de TC, RMN e incluso PET en formato tipo DICOM (*Digital Imaging and Communication in Medicine*), registrar el tipo de marco estereotáctico que está implantado en el paciente (el programa incluye las características de los sistemas estereotácticos más relevantes para facilitar esta acción), y realizar la planificación del objetivo y trayectorias según la técnica habitual. Durante la planificación, pueden ser fusionados distintas secuencias de RMN (incluyendo secuencias funcionales) entre sí, y con estudios de TC o atlas anatómicos <sup>163</sup>.

En relación a la identificación del marco estereotáctico y sus marcas fiduciales por el programa, ambos son detectados automáticamente con una mínima intervención por parte del usuario del *software*. El programa lleva a cabo numerosos algoritmos, que aseguran que el patrón detectado de marcas fiduciales se corresponda con el localizador instaurado en el paciente, obteniendo a partir de la situación espacial de estas marcas, conjuntos de datos fundamentales para los cálculos estereotácticos <sup>164</sup>. Cómo, a partir de estos datos, se obtienen las coordenadas estereotácticas finales de determinados objetivos y sus trayectorias, ya ha sido considerado con anterioridad en estas líneas.

Si nos detenemos ahora en los procesos relacionados con la fusión de imágenes, encontramos que la RMN y el TC, a diferencia de la ventriculografía empleada en los orígenes de las técnicas estereotácticas, no nos proporcionan las coordenadas del objetivo a partir de una extrapolación de la información, sino que nos permiten la observación directa de las estructuras neuroanatómicas y la planificación sobre ellas. De esta forma, en la actualidad, son las dos modalidades de imágenes más habitualmente empleadas diferenciándose entre ellas, como ya hemos visto, en las propiedades físicas del paciente que son medidas para la adquisición de las imágenes, y en los métodos por los que son determinados la posición espacial de una determinada estructura anatómica<sup>165</sup>.

La aplicación de las nuevas técnicas informáticas y matemáticas, permite que las imágenes obtenidas del paciente puedan ser memorizadas como extensas secuencias de números, con los que es posible trabajar empleando procedimientos matemáticos que permiten fusionar imágenes entre sí, aunque sean de diversas modalidades (RMN, TC, atlas...). Para ello, es necesario hacer coincidir durante el procedimiento los mismos puntos de referencia establecidos en los distintos conjuntos de datos, puntos que vendrán dados por, o bien referencias anatómicas o bien referencias fiduciales estereotácticas <sup>166</sup>, y corregir las diferencias rotacionales, traslacionales y de magnificación existentes entre ellos. El resultado de todos estos procesos, conocidos como fusión de imágenes, es un conjunto de imágenes superimpuestas que mejoran la precisión, y disminuyen la aparición de errores durante la cirugía estereotáctica <sup>167</sup>.

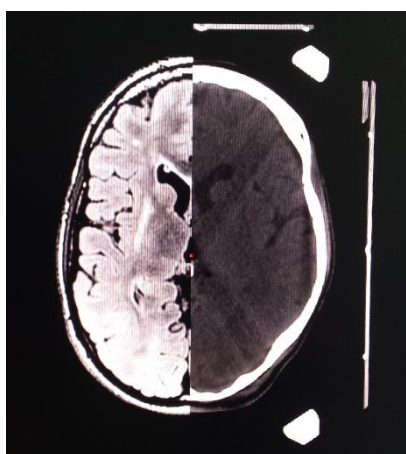
## **b) Sistemas guiados por imagen Medtronic®**

La compañía Medtronic® fue fundada en el año 1949 en Minnesota por Palmer Hermundslie y Earl Bakken siendo, en sus orígenes, una tienda para reparar instrumental médico. Las relaciones establecidas con los distintos hospitales para los que prestaban sus servicios, les llevó a desarrollar la primera batería para un marcapasos cardíaco. Desde entonces, el desarrollo de nuevos dispositivos médicos en el ámbito de la Neurocirugía, Cardiología o Endocrinología fue constante, y el crecimiento de la compañía se produjo de manera exponencial hasta llegar a nuestros días, en los que está consolidada como una de las compañías más grandes dedicadas a la tecnología médica, con decenas de miles de empleados y presencia en más de un centenar de países.

De forma bastante similar a Brainlab®, la casa comercial Medtronic® cuenta actualmente con las siguientes posibilidades para facilitar el trabajo del neurocirujano <sup>168</sup>:

- Sistemas de neuroimagen intraoperatoria, por medio, en esta ocasión, del TC intraoperatorio (Sistema OARM) y RMN intraoperatoria (Polestar® iMRI), posibilitando con ellos de manera similar a los sistemas Brainlab®, la obtención de información anatómica durante la intervención quirúrgica
- Sistemas de navegación móvil para cráneo y columna (S7 System) en tiempo real, tras el registro intraoperatorio y correlación de la posición con sistemas de registro como el Tracer®, el Touch-n-Go® o el PointMerge®, usando, o bien sistemas ópticos similares a los ya descritos, o bien sistemas electromagnéticos (Medtronic® AxiEM System), siendo todos ellos seleccionados en función del objetivo de nuestra intervención y el instrumental que necesitemos emplear en el campo quirúrgico.
- *Softwares* para la planificación de cirugías resectivas de lesiones intracraneales empleando imágenes anatómicas (Medtronic® Cranial 3.0) y/o funcionales (Medtronic® Stealthwiz), *softwares* para la inserción navegada de tornillos (Medtronic® Spinal Navigation) y *softwares* para la planificación de cirugías estereotácticas (Medtronic® Framelink) y fusión de imágenes (Medtronic® StealthMerge). De similar forma que en la casa comercial Brainlab®, Medtronic® permite que todos sus *softwares*, así como las planificaciones que realicemos en ellos, puedan ser accesibles tanto desde diversos lugares dentro del mismo hospital, como desde el domicilio del neurocirujano si fuera necesario. Todos estos softwares pueden ser integrados y manejados con comodidad en la estación de trabajo StealthStation S7.

El sistema StealthStation ha realizado continuos avances desde su creación en el año 1999 hasta nuestros días por medio de nuevos algoritmos y procesadores gráficos. Entre todos los *softwares* presentados, destacamos el Medtronic® Framelink y el Cranial 3.0, al ser el empleado en las planificaciones estereotácticas. Sus principios en cuanto al formato de imágenes requerido para trabajar con él (formato DICOM), su capacidad para el reconocimiento de los diversos marcos estereotácticos (incluye una gran variedad) y las posibilidades que ofrece en cuanto a fusión de imágenes de muy diversa índole (TC, RMN, PET...) son similares a los mencionados al habernos referido al *software* IPlan® Stereotaxy de Brainlab®, por lo que ya no nos detendremos en ellos (Figura 48).



**Fig. 48.** Software Medtronic® Framelink:  
Fusión de TC con RMN.

De esta forma y con las páginas previas, hemos llevado a cabo una visión general de las pruebas de neuroimagen que son manejadas a nivel diagnóstico-terapéutico en el ámbito de la patología neuroquirúrgica, y, más concretamente, hemos revisado sus principios y nivel de desarrollo técnico actual. El conocimiento de estos aspectos es básico para tratar de dar respuesta a uno de los objetivos establecidos al inicio de nuestra Tesis, referente a la relación entre la biopsia esterotáctica y los estudios radiológicos.

## 1.5 Procedimientos estereotácticos. La biopsia estereotáctica.

En la actualidad, los procedimientos estereotácticos cuentan con una gran versatilidad y pueden ser empleados para alcanzar diversos objetivos quirúrgicos. Estos pueden ser resumidos en: a) Obtención de biopsias cerebrales y/o evacuación de lesiones ocupantes de espacio como quistes, abscesos o hematomas, b) Instilación de fármacos intracerebrales, c) Endoscopia estereotáctica, d) Craneotomías y localización de lesiones guiadas por técnicas estereotácticas, e) Radiocirugía, f) Radioterapia estereotáctica fraccionada, y g) Neurocirugía Funcional <sup>113</sup>.

Dado el tema tratado por este trabajo, consideramos fundamental dedicar los dos últimos capítulos de nuestra "Introducción" a aquellas técnicas estereotácticas orientadas a la obtención de muestras de tejido y/o evacuación de lesiones ocupantes de espacio, procedimientos también conocidos como biopsia estereotáctica. Considerando tanto las biopsias estereotácticas realizadas con marco, como las llevadas a cabo sin marco o sistema *frameless*, recordaremos, por un lado, algunas de las bases que rigen sus principios generales, mientras que, por otro, haremos referencia a todos aquellos aspectos en los que existe mayor controversia.

### 1.5.1 La biopsia estereotáctica con marco.

#### 1.5.1.1 Aspectos generales.

##### d) Concepto e Historia.

La biopsia estereotáctica guiada por imagen se ha convertido, en las últimas décadas, en un procedimiento *standard* y ampliamente empleado para la obtención de una muestra de tejido en lesiones intracraneales, de una forma mínimamente invasiva. En cambio, esto no siempre fue así y, con anterioridad a las técnicas estereotácticas, las biopsias eran realizadas mediante, o bien craneotomía, o bien a mano alzada con ayuda de la ventriculografía o la angiografía<sup>169</sup>. La publicación de los primeros trabajos en los que se describía la realización de biopsias cerebrales por métodos estereotácticos pueden ser encontrados durante los años 60, aunque estas técnicas no lograron, inicialmente, una gran aceptación debido a las dificultades de localización de las dianas empleando la radiografía simple <sup>170</sup>. Es durante la década de los 70, con el advenimiento del TC, como ya hemos mencionado con anterioridad, cuando se produce el renacimiento de la Neurocirugía estereotáctica al mejorar la visualización de las lesiones intracraneales y la posibilidad de establecer con mayor precisión y fiabilidad los objetivos <sup>171</sup>. Desde entonces, y especialmente a partir de principios de los años 80, la biopsia estereotáctica fue alcanzando una gran difusión entre la comunidad neuroquirúrgica, adaptando progresivamente los distintos avances en matemáticas y técnicas informáticas, mejorando su metodología y modernizando su instrumental para, y ya en nuestros días, convertirse en una pieza fundamental dentro del conjunto de técnicas desarrolladas en cualquier Servicio de Neurocirugía.

##### b) Indicaciones y contraindicaciones.

En el ámbito de la cirugía, cuando una nueva técnica es puesta en funcionamiento, debe cumplir cuatro criterios fundamentales. En primer lugar, el procedimiento debe ser seguro y debe ser empleado causando el mínimo grado de morbilidad y mortalidad en los pacientes. En segundo lugar, la técnica debe ser precisa y ser útil para el objetivo que se pretenda conseguir, en este

caso, la técnica debería lograr obtener una información diagnóstica a partir de un tejido, suficiente para que se aplique una terapéutica apropiada al paciente. En tercer lugar, la nueva técnica debe ser reproducible. Por último, el procedimiento no debe ser sólo tiempo - eficiente en relación a su puesta en práctica en el quirófano, sino que además debe ser coste – eficiente, minimizando la estancia del paciente en el hospital. Estos cuatro criterios son satisfechos por la técnica de la biopsia estereotáctica, y son los que determinan las indicaciones y contraindicaciones de este procedimiento.

Las indicaciones de la biopsia estereotáctica frente a la biopsia mediante craneotomía, aunque ya se habían ido mencionando en años previos, fueron claramente establecidas por ML Apuzzo en el año 1983, atendiendo a las características de la lesión, el paciente y el posible diagnóstico de sospecha <sup>172</sup>:

- En función de las características de la lesión se practica en: a) lesiones de localización profunda (tronco del encéfalo, ganglios basales o tálamo), b) lesiones de pequeño tamaño, c) lesiones difusas o pobremente diferenciadas en las pruebas de neuroimagen, d) lesiones multifocales y, e) lesiones situadas en áreas elocuentes.
- En función de las características del paciente se lleva a cabo en: a) casos de edad avanzada o, b) casos con patologías de base que no permitan someter al paciente a una anestesia general.
- En función del diagnóstico de sospecha se realiza en: aquellos pacientes en los que la naturaleza de sus lesiones tiene como manejo terapéutico definitivo estrategias no invasivas con quimioterapia o radioterapia, como es el caso de los linfomas, tumores de las células germinales o lesiones infecciosas o inflamatorias, requiriéndose, por tanto, tan sólo una confirmación histológica para su tratamiento.

Las contraindicaciones de la biopsia estereotáctica, de forma general y empleando el esquema previo, vienen dadas por:

- En función de las características de la lesión se evita en: a) lesiones superficiales, y b) lesiones muy grandes y con relevante efecto de masa debido al riesgo post-biopsia de empeoramiento neurológico.
- En función de las características del paciente se contraindica en: a) pacientes con alteraciones hematológicas o alteraciones en la coagulación, en los que dichos procesos deberían ser corregidos previamente al procedimiento, b) pacientes bajo tratamiento de algunos fármacos, como anticoagulantes o antiagregantes, que deberían ser suspendidos antes de la intervención, y c) pacientes demasiado enfermos para someterse a cualquier tipo de procedimiento diagnóstico y/o terapéutico.
- En función del diagnóstico de sospecha se evita en: a) lesiones con posible origen vascular, ante el riesgo de hemorragia durante el procedimiento, y b) lesiones en los que el empleo de otras pruebas diagnósticas menos invasivas, como el estudio del LCR o el hallazgo de un tumor primario en estudios de extensión, podrían llegar a determinar la naturaleza de la lesión.

Dentro de la patología intracraneal, atendiendo a estas indicaciones y contraindicaciones, las más frecuentemente biopsiada es la de naturaleza tumoral, incluyendo tanto tumores primarios como de origen metastásico. Otros tipos de patologías son las inflamatorias, como la sarcoidosis, las infecciosas, como la encefalitis, las vasculares, como las hemorragias y las degenerativas, como la esclerosis múltiple <sup>172,173</sup>.

Las ventajas que ofrece la obtención de un diagnóstico histológico definitivo que se correlacione con una lesión intracraneal indeterminada, podrían agruparse en seis: 1) Ayudar a determinar la indicación o no de un tratamiento quirúrgico abierto, y la planificación de la estrategia quirúrgica, 2) Establecer un tratamiento médico preciso en caso de enfermedad infecciosa o neurodegenerativa, si estuviera disponible, 3) Determinar si es necesaria una terapia adicional en el paciente en relación a quimioterapia o radioterapia, 4) Asegurar que no se están ignorando posibles terapias y evitar tratamientos médicos agresivos o cirugía si, en cambio, se logra descartar malignidad, 5) Realizar una estimación del pronóstico de la enfermedad y 6) Adquirir material genético que permita dar consejos sobre las posibilidades de transmisión de la enfermedad según el caso.

De igual forma y más allá de la muestra histológica, aquellos pacientes con lesiones ocupantes de espacio con contenido líquido o pus, pueden beneficiarse del drenaje estereotáctico percutáneo o la inserción de catéteres en el momento del procedimiento con los que mejorar su situación clínica.

### **c) Instrumental.**

El instrumental quirúrgico necesario para la realización de una biopsia estereotáctica con marco, viene dado por el marco estereotáctico y la aguja de biopsia.

El marco estereotáctico tiene como funciones, como ya hemos visto, transformar la información bidimensional proporcionada por las pruebas de neuroimagen a coordenadas tridimensionales, y proporcionar la base a partir de la que abordar el objetivo desde un número infinito de posiciones <sup>174</sup>. La descripción de los distintos tipos de marcos ya ha sido realizada con anterioridad en este trabajo y, por tanto, no volveremos sobre ella.

Las agujas con las que obtener la muestra de tejido en condiciones estereotácticas son variadas en cuanto al mecanismo de funcionamiento, pudiéndose distinguir entre cuatro diseños básicos (Figura 49):

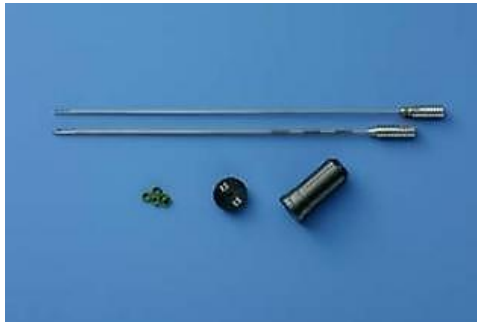
- Aguja estereotáctica de aspiración: suele ser una cánula de 14g o menor grosor, con un estilete que permite la entrada. Una vez posicionada en la diana, la muestra de tejido es obtenida por aspiración. Las desventajas de este tipo de agujas son, que la obtención de la muestra es muy dependiente de la textura de la lesión objeto de la biopsia, y que no permiten contar con la sensibilidad de que un vaso ha sido atrapado durante el procedimiento, por lo que sería fácilmente lesionado. Actualmente, este tipo de aguja está en desuso en Neurocirugía, aunque es habitualmente empleada en otras especialidades como la Ginecología.
- Aguja estereotáctica de aspiración y corte: se trata de una evolución en el diseño de la aguja estereotáctica de aspiración, popularizada por Sedan y Nashold en la década de los 70 <sup>175</sup>. La aguja cuenta con dos cánulas, una cánula interior y una cánula exterior, introducidas una dentro de la otra. Además, ambas presentan la posibilidad de ser conectadas a una jeringa en sus extremos proximales, poseyendo una ventana abierta de 10 mm en sus extremos distales. Una vez que la aguja está situada en el target, ambas ventanas se alinean, se realiza aspiración con jeringa y se corta el tejido aspirado rotando la cánula interior y cerrando su ventana. Las desventajas de este tipo de agujas son debidas a que se pueden obtener muestras grandes, y este hecho podría conllevar el empeoramiento neurológico del paciente según el tipo de lesión objeto de biopsia, y a que, como en el caso anterior, tampoco resulta sencillo notar si un vaso sanguíneo ha



sido atrapado junto a la muestra. Hoy en día, es habitualmente empleada en los Servicios de Neurocirugía

- Aguja estereotáctica de espiral: es un dispositivo que presenta un extremo distal cortante con un diseño en “sacacorchos”, y fue popularizada por Backlund <sup>176</sup>. Una vez en la diana, el movimiento giratorio de la aguja y el sacacorchos, permite obtener una pequeña muestra de tejido. Al igual que en los tipos de agujas previos, no proporciona sensibilidad para reconocer si un vaso ha sido atrapado durante la obtención de la muestra.
- Pinza de biopsia: es un instrumento que muestra en su extremo distal un par de cazoletas de pequeño tamaño, 1,5 mm en el caso de la pinza de biopsia de Gildenberg suministrada por Radionics <sup>®</sup>, y con el que se obtiene una pequeña muestra de tejido que, en el caso de la pinza mencionada, sería de 1,5 mm<sup>3</sup>. A diferencia de los otros tipos de agujas, en este caso sí podría ser apreciado el aumento de resistencia antes de obtener la muestra, en la situación de que un vaso resultara atrapado <sup>177</sup>.

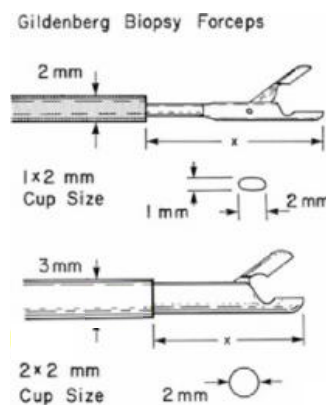
a)



b)



c)



**Fig. 49.** Ejemplos de tipos de agujas estereotácticas.

a) Aguja de Sedan/Nashold. b) Aguja de Backlund. c) Forceps de Gildenberg <sup>175, 176, 177</sup>.

#### d) Técnica.

Sobre la técnica quirúrgica en la biopsia estereotáctica, no existe una metodología universalmente aceptada y es dependiente del profesional que la realice, por lo que, en este

apartado, daremos una visión muy básica y general del tema, sobre el que volveremos, más detalladamente, en nuestros apartados de “Materiales y Métodos” y en la “Discusión”.

En la actualidad, la elección de la modalidad de imagen sobre la que planificar el objetivo, y la trayectoria para alcanzarlo, puede establecerse entre el TC o la RMN, de cuyas características, ventajas y desventajas ya nos hemos ocupado. Puesto que la mayor parte de los pacientes en los que se establece la indicación de biopsia estereotáctica suelen contar con ambos estudios, parece lógico emplear aquella prueba que mejor muestre la lesión tras la realización de, al menos una de ellas, TC con contraste o RMN con contraste, en condiciones estereotácticas con el marco y su localizador, para, a continuación, realizar la planificación con la estación de trabajo.

Como regla general, la diana debe estar situada en el borde de la lesión y no en el centro, o en aquella localización de la lesión que muestre realce con contraste, mientras que la trayectoria debe ser ipsilateral y tener la longitud más corta posible, y siempre alejada de los vasos cerebrales.

El procedimiento en el quirófano puede ser llevado a cabo con anestesia general o local. Tras el establecimiento de las coordenadas en el marco instaurado en la cabeza del paciente, se procede a la incisión en la piel. A continuación, y ya en el cráneo, puede practicarse un *drill* o un trépano, para, posteriormente, proceder a la apertura dural. Finalmente, se realiza la inserción de la aguja y la obtención de la muestra, seguidas de la hemostasia, el cierre de la incisión del paciente y la retirada del marco <sup>113</sup>.

En caso de que el procedimiento estereotáctico sea empleado para, además de la obtención de tejido, el drenaje del contenido de la lesión, entonces y, a través de la propia aguja o diversos modelos de cánulas de aspiración, se puede realizar la aspiración con jeringa. Posteriormente, y una vez retirada la aguja o la cánula, se establece un catéter de silicona en el lecho de la lesión para facilitar la salida de nuevo contenido, si se produjera, o realizar futuras aspiraciones, hasta lograr el colapso de las paredes de la lesión de forma definitiva <sup>113</sup>.

#### **e) Muestra histológica**

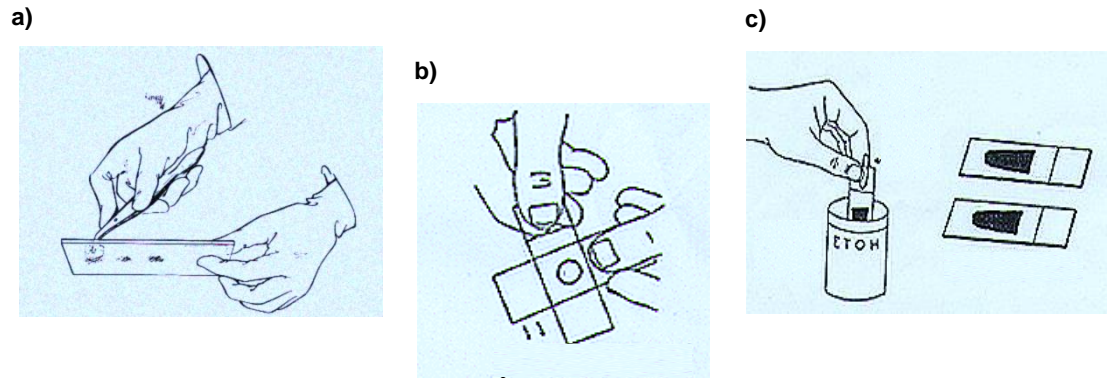
La comunicación entre el neurocirujano y el anatomopatólogo, así como la obtención de la muestra de tejido ideal, son factores determinantes para el éxito de una biopsia estereotáctica.

El anatomopatólogo debe conocer la historia del paciente, las características radiológicas de la lesión, los diagnósticos diferenciales de sospecha y las razones por las que se indica la biopsia.

Los tipos de biopsia de tejido obtenidas dependen del neurocirujano que realiza el procedimiento. De esta manera, se pueden establecer uno o varios objetivos y, dentro de ellos, realizar la toma de una o varias muestras, en distintas posiciones del espacio y/o a diversas profundidades. Una vez obtenido el tejido, y también en función de las costumbres del neurocirujano, la cirugía puede ser finalizada, teniendo en cuenta que el diagnóstico histológico definitivo se alcanzará en unos días, o, la opción mayoritaria y recomendable, esperar a que el Servicio de Anatomía Patológica facilite una información intraoperatoria mediante la técnica del frotis, en relación a la existencia de tejido patológico suficiente para alcanzar un diagnóstico definitivo a posteriori, de tal forma que si la muestra no fuera suficiente o no representativa, puedan ser obtenidos nuevos fragmentos.

La técnica del frotis consiste en situar una pequeña parte de cada muestra de tejido sobre un porta de cristal. El tejido es extendido sobre el porta mediante el empleo de otro porta, que se sitúa sobre él y sobre la muestra y, mediante presión, se deslizan el uno sobre el otro. La cantidad de presión necesaria para realizar esta maniobra varía en función de las características de la muestra, de tal forma que el cerebro normal y los tumores gliales, son fáciles de extender,

mientras que otro tipo de lesiones, como la fibrosis o los schwannomas, presentan una mayor resistencia. Puesto que la forma en la que se extiende el tejido sobre los portas es impredecible, y pueden variar entre ellos de forma significativa en apariencia y celularidad, es necesaria la tinción de los dos cristales. Así, ambos frotis son fijados con alcohol metílico y teñidos con hematoxilina – eosina, con idéntica técnica a como se realiza en los cortes congelados <sup>178</sup> (Figura 50).



**Fig. 50.** Técnica del frotis histológico.

a) Muestra sobre porta. b) Extensión mediante presión. c) Fijación y tinción.

La interpretación del frotis depende de la cantidad de celularidad de la lesión. Los tejidos con alta celularidad, debido a la estratificación de las células y la opacidad del tejido, presentan una mayor dificultad de evaluación que los tejidos con baja celularidad. En caso de que la interpretación del frotis no fuera posible, el resto del tejido es procesado por técnicas de congelación, mientras que, si la muestra resulta no diagnóstica, se debe solicitar la obtención de nuevos especímenes.

#### **1.5.1.2 Biopsia estereotáctica con marco. Rendimiento diagnóstico, complicaciones y otros aspectos.**

Debido a los objetivos de nuestro trabajo y las importantes discrepancias existentes, el desarrollo detallado de este apartado, puede ser encontrado en el próximo capítulo, y último, de nuestra “Introducción”.

## 1.5.2 La biopsia estereotáctica sin marco o sistema *Frameless*.

### 1.5.2.1 Aspectos generales.

#### a) Concepto e Historia.

El sistema *Frameless*, como su propio nombre indica, persigue la realización de procedimientos estereotácticos sin la participación de un marco estereotáctico sobre la cabeza del paciente en el que establecer las coordenadas estereotácticas.

Sus inicios se sitúan en la mitad de la década de los 80, y su desarrollo fue enormemente dependiente de la mejoría de la tecnología informática y del poder de los procesadores. En aquellos años, numerosos investigadores comenzaron a diseñar sistemas que, aunque muy distintos entre ellos, compartían la idea común de ser capaces de rastrear la posición quirúrgica de los instrumentos en el espacio para, a continuación, proyectar esta posición sobre las pruebas de neuroimagen del paciente. De esta forma, se diferenciaba de las técnicas estereotácticas clásicas en las que, de forma inversa, la posición en el espacio venía dada por las pruebas de neuroimagen <sup>179,180</sup>.

#### b) Indicaciones y contraindicaciones.

Las indicaciones y contraindicaciones de la biopsia estereotáctica sin marco serán debatidas más ampliamente en la “Discusión” del trabajo debido a que, siendo las mismas que en el caso de la biopsia estereotáctica con marco, algunas de ellas son aún objeto de controversia. De esta manera, en este apartado sólo mencionaremos que, aunque las técnicas de biopsia con marco representan el *gold standard*, los sistemas *frameless* han ido aumentando su aceptación y generalizando su uso <sup>181</sup>.

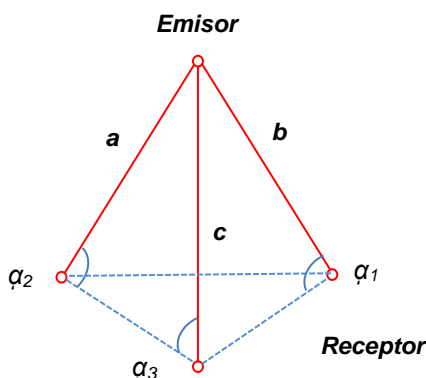
#### c) Principios de localización e instrumental.

Para la puesta en práctica de procedimientos estereotácticos sin marco, se requieren tres componentes principales <sup>182</sup>:

- Un localizador espacial tridimensional: se trata de todo aquel instrumento que puede ser movido libremente en el espacio del quirófano, y cuya trayectoria y posición, concretamente la trayectoria y posición de su punta, puede ser rastreada o registrada. Estos instrumentos dan unas coordenadas de posición en el espacio en función de su movimiento, que pueden ser generalizadas con el triplete:  $x_p, y_p, z_p$ .
- Un sistema de registro: como en el caso de las técnicas estereotácticas clásicas, es necesario establecer una relación entre el espacio del quirófano en el que se sitúan los localizadores y el paciente, y las pruebas de neuroimagen del paciente. Sin embargo, en el caso de las técnicas sin marco, y tal y como se ha mencionado anteriormente, en lugar de establecer las coordenadas del marco  $(x_m, y_m, z_m)$  a partir de la información espacial proporcionada por las pruebas de imagen  $(x_i, y_i, z_i)$ , de forma:  $(x_i, y_i, z_i) \rightarrow (x_m, y_m, z_m)$ , es el localizador espacial y su posición  $(x_p, y_p, z_p)$  el que se refleja en el espacio de las pruebas de neuroimagen  $(x_i, y_i, z_i)$ , de forma:  $(x_p, y_p, z_p) \rightarrow (x_i, y_i, z_i)$ . El sistema de registro debe realizar esta función en tiempo real.
- Un sistema de visualización: viene representado por ordenadores y procesadores, con capacidad para el almacenaje y tratamiento de grandes cantidades de información.

En relación a las técnicas de registro del localizador espacial tridimensional, en los inicios hubo diversas modalidades, siendo la preeminente la que ha llegado hasta nuestros días y en la que nos detendremos: la localización mediante triangulación <sup>182</sup>.

En las técnicas de triangulación, se establece la relación entre un emisor o localizador, que se desplaza por el espacio, y varios detectores del emisor, que suelen ser 3 ó 4, y cuya posición en el espacio es fija. De esta forma, y desde el punto de vista geométrico, el emisor con respecto al receptor se constituye en el ápex de una pirámide, con lo que, para conocer la posición espacial del ápex, es necesario conocer la longitud de los lados de la pirámide ( $a$ ,  $b$ ,  $c$ ) y los ángulos ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ) (Figura 51).



**Fig. 51.** Localización mediante triangulación.

Debido a que, con tan sólo un emisor situado en el instrumental quirúrgico, podríamos conocer su posición, pero no su orientación en el espacio, en general se requiere el empleo de 3 o más emisores para obtener esta información durante la intervención quirúrgica. La longitud del instrumento, el número de emisores, y la posición del detector y su relación con los elementos anteriores, determinan la precisión con la que el instrumento es rastreado.

Existen distintos tipos de emisores en función de la técnica empleada para relacionar su localización en el espacio con la posición de los detectores que, como ya se ha mencionado, ocupan siempre la misma posición espacial:

- Emisores basados en los ultrasonidos: actualmente en desuso, se basaban en la medida de la longitud de los lados de la pirámide midiendo el tiempo que tardaba el ultrasonido, producido por un dispositivo denominado *spark gap*, en recorrer la distancia entre el emisor y el detector, cuando éste se reflejaba en ellos <sup>179,183</sup>.
- Emisores basados en campos magnéticos: se basan en la determinación de los lados de la pirámide mediante el empleo de campos magnéticos, conociendo que la atenuación de la fuerza de un campo magnético es dependiente de la distancia a la fuente mediante la fórmula:

$$1 / (\text{distancia desde la fuente})^3$$

**Fórmula 36**

De esta manera, establecido un determinado campo electromagnético, un emisor en el instrumento en forma de antena para captar este campo, y unos detectores

electromagnéticos, podemos conocer la posición de cualquier instrumento en el campo quirúrgico. La desventaja de estos sistemas puede venir dada por las distorsiones en el campo magnético producidas por los metales, a pesar de los enormes avances técnicos con los que contamos, en la actualidad, para evitar estos errores <sup>184</sup>.

- Emisores basados en luz: en este caso, es la luz infrarroja la habitualmente empleada (IREDS: *infrared light emitting diodes*) para la detección de la longitud de los lados de la pirámide. En estos sistemas, para conocer la posición del instrumento en el campo, se debe cumplir que los detectores y los emisores siempre deben estar orientados de tal forma que puedan ser capaces de percibir la fuente emisora de luz infrarroja a la vez. En la actualidad, es el sistema de localización más ampliamente empleado en los Servicios de Neurocirugía <sup>181</sup>.

Las distintas casas comerciales, como a las que ya hemos hecho referencia en apartados previos, Brainlab® y Medtronic®, han diseñado y perfeccionado con los años, un instrumental quirúrgico muy diverso, y un conjunto de programas informáticos con propiedades que les hacen válidos para la realización de procedimientos estereotácticos sin marco, tanto por medio de emisores electromagnéticos (sistema Kick- EM de Brainlab® o sistema AxiEM de Medtronic®) como por medio de emisores basados en luz infrarroja (Kit de biopsia estereotáctica de Brainlab® o sistema Navigus de Medtronic®), siempre contando, todos estos sistemas, con el denominador común, para su uso, de los dispositivos de navegación craneal Vector Vision, en el caso de Brainlab®, y S7, en el caso de Medtronic® <sup>162,168</sup> (Figura 52).



**Fig. 52.** Sistema Navigus de Medtronic®.  
a) Aguja estereotáctica referenciada. b) Posicionador craneal.

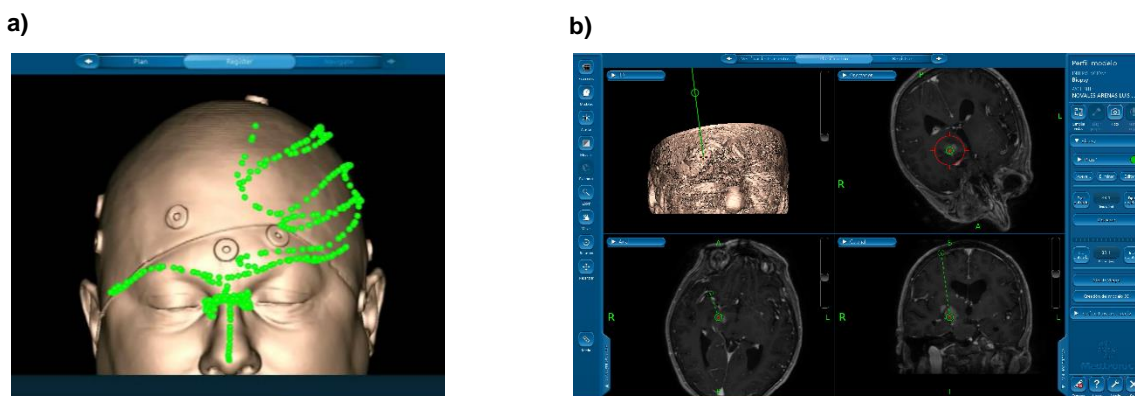
#### d) Técnica.

Los sistemas *Frameless*, como en el caso de las técnicas con marco, deben ser exactos, precisos, fiables y fáciles de usar.

De forma general, los pasos para la realización de la biopsia son similares a los procedimientos con marco salvo en el inicio de la intervención en el que, en lugar de instaurar en la cabeza del paciente la base del marco sobre el que, posteriormente, se establecerían las coordenadas estereotácticas y se fijaría el instrumental, en este caso, son los llamados marcadores fiduciales los que nos servirán de referencia, y nos darán la información para la localización de la patología en el cerebro del paciente.

La palabra “fiducial” procede del latín y significa “verdad”. Los marcadores fiduciales se corresponden con marcas anatómicas de la cabeza del paciente o son referencias externas colocadas en ella por parte del neurocirujano, siendo, de este modo, puntos fijos en el espacio cuya localización en relación a la anatomía cerebral y, por ende, a la lesión, es constante. Una vez en quirófano, los marcadores fiduciales, por medio de neuronavegadores craneales y sus

softwares, se hacen corresponder con coordenadas espaciales tridimensionales y se correlacionan con las pruebas de neuroimagen del paciente, permitiéndonos calcular el target, trayectoria y punto de entrada de nuestro instrumental. A diferencia de la técnica con marco, este tipo de sistemas permiten la visualización de las estructuras que atravesamos durante nuestra trayectoria en tiempo real <sup>185</sup> (Figura 53).



**Fig. 53.** Sistema Navigus de Medtronic®.

a) Correspondencia marcadores fiduciales con anatomía del paciente. b) Planificación prequirúrgica de biopsia navegada con software Cranial 3.0 (Medtronic®).

#### e) Muestra.

No existen diferencias en cuanto al tratamiento de la muestra y la comunicación que debe establecerse con el Servicio de Anatomía Patológica, entre las biopsias realizadas con o sin marco.

#### 1.5.2.2 Sistema *Frameless*. Rendimiento diagnóstico, complicaciones y otros aspectos.

La biopsia estereotáctica mediante sistema *Frameless* se introdujo, en la mitad de la década de los años 80, más concretamente, en el año 1987, de la mano de Watanabe et al. <sup>186</sup>, erigiéndose, progresivamente, como una alternativa a las técnicas estereotácticas con marco. De forma general, las diferencias entre ambos sistemas se basan en la sustitución del localizador de los marcos estereotácticos por marcadores fiduciales o por marcas anatómicas, y el reemplazo del registro de datos obtenido a partir de las barras del localizador, por el registro de los puntos de referencia fiduciales o anatómicos mediante infrarrojos o instrumental referenciado. En los últimos 20 años, el desarrollo y abaratamiento de los equipos informáticos, ha contribuido a la extensión de este tipo de tecnología. De esta forma, y aunque nuestro trabajo no tiene como base el empleo de esta metodología, sí nos resulta interesante dedicar unas palabras a la comparación entre ambas técnicas, reflejando sus principales ventajas e inconvenientes.

##### - Rendimiento del sistema *Frameless*.

Como ya hemos visto, una característica fundamental que deben tener todas las técnicas relacionada con la Neurocirugía Estereotáctica, es que sean precisas a la hora de alcanzar los puntos en el espacio que han sido seleccionados.

De forma tradicional, a los sistemas con marco se les ha atribuido una precisión submilimétrica. Sin embargo, ésta no es una expectativa realista. Así, Walton et al.<sup>187</sup>, encontró un error euclídeo (la raíz cuadrada de la suma de cuadrados de la media de los errores en cada dimensión), de 1,53 mm, empleando un marco de Leksell. Mientras, Maciunas et al.<sup>188</sup>, trabajando sobre los sistemas CRW y BRW en laboratorio, encontraron que los errores mecánicos debidos a estos sistemas eran inferiores a 2 mm ( $p > 0,001$ ), y que, si en el estudio se introducían factores como las pruebas de imagen y la planificación de la diana, entonces el error del procedimiento oscilaba entre 3,1 y 5 mm ( $p < 0,001$ ). Para todos estos datos, había que tener en cuenta que la probabilidad general de que un error ocurriera, era de uno entre 1000 casos. En cambio, y ya *in vivo*, fue observado que el error entre la distancia entre la punta del instrumento estereotáctico y la diana planificada, fue de entre 1,2 -1,9 mm. Estas cifras se corresponden con las encontradas en procedimientos de estimulación cerebral profunda, donde la media del error oscila entre 1,4 y 2 mm<sup>189</sup>.

En relación a los sistemas *Frameless*, los estudios *in vivo* han tendido a mostrar mayores errores de precisión que los presentados por los sistemas con marco. Dorward et al., encontró un error euclídeo de 4,8 mm<sup>190</sup>. De similar forma, Mascott et al., objetivaron un error de entre 3,3 y 5,4 mm<sup>191</sup>.

De esta forma, y de acuerdo a las publicaciones, parece razonable asumir un error de entre 1 y 2 mm, si la biopsia estereotáctica es realizada mediante un sistema con marco, y de entre 3 - 4 mm, si la biopsia se realiza con un sistema *Frameless*.

Existen bastantes factores que podrían contribuir a esta diferencia en la precisión entre ambos sistemas. El más relevante vendría dado porque, en los sistemas con marco, dicho marco constituye una referencia fija y permanente con respecto al cráneo una vez que se establece en el paciente. En cambio, en el sistema *Frameless*, el empleo de marcadores fiduciales en la piel les otorga una situación, evidentemente, más móvil, y deben ser vueltos a referenciar una vez que el paciente se ha fijado en quirófano, mientras que la referenciación mediante infrarrojos sobre la superficie de la piel, podría no corresponder de forma precisa con las marcas anatómicas óseas, hecho especialmente relevante en la fosa posterior, en la que las referencias anatómicas son más escasas, y donde, como consecuencia, han sido mostrados unos niveles de precisión bajos<sup>192</sup>.

En términos de rendimiento diagnóstico general, numerosos trabajos han mostrado el alcanzado con el sistema *Frameless*. Woodworth et al., en su serie de 270 casos, obtuvo un rendimiento del 89 %<sup>193</sup>. Barnett et al., con 218 casos analizados, mostró un rendimiento diagnóstico del 96,3%<sup>194</sup>. En otros estudios, en los que se llevaba a cabo la comparación entre ambas técnicas, pueden ser encontradas cifras similares a las previas, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los procedimientos con marco y *Frameless* ( $p > 0,05$ )<sup>195,196</sup>. Sin embargo, si algunos de estos estudios son analizados con más detalle, en el caso de la publicación de Woodworth et al, fue demostrado que había 2,7 veces menos de posibilidad de obtener una biopsia diagnóstica con el sistema *Frameless* si la localización de la lesión era profunda, frente a si la lesión era más cortical. De igual forma, y con esta misma metodología, encontraron que había 5 veces más de posibilidad de que la biopsia fuera diagnóstica si el tamaño de la lesión biopsiada era superior a 2 cm<sup>193</sup>. En la misma línea, encontramos las conclusiones de Grunert et al., sugiriendo que aquellas lesiones inferiores a 15 mm, deberían ser biopsiadas mediante un sistema con marco<sup>197</sup>.

A la vista de estos resultados, parece razonable afirmar que los sistemas estereotácticos con marco, aún hoy, deben ser reservados, frente al sistema *Frameless*, para la biopsia de lesiones de localización profunda o situadas en la fosa posterior, y en aquellas en las que su tamaño sea inferior a 2 cm. Todo esto, si queremos obtener muestras de calidad suficiente que nos aseguren un rendimiento diagnóstico adecuado de la intervención quirúrgica.

Los resultados, en cuanto al rendimiento diagnóstico con el sistema *Frameless*, de las series más relevantes publicadas en la literatura, son reflejados en la Tabla 1.



- Complicaciones del sistema *Frameless*.

En los últimos años, y de forma similar que con el rendimiento diagnóstico, pueden ser encontrados abundantes trabajos en los que se evalúan las complicaciones de las biopsias cerebrales realizadas con la metodología *Frameless*. Entre ellos, encontramos series como la de Barnett et al., con 218 pacientes, en el que se muestra un porcentaje de complicaciones del 1,4% y una mortalidad del 1% <sup>198</sup>. En la misma línea y más recientemente, Khatab et al., con 235 casos, obtuvo un porcentaje de pacientes en los que se produjo alguna complicación del 8,5%, con una mortalidad del 0,9% <sup>199</sup>. Estas cifras son similares a las que podemos encontrar publicadas en relación a las biopsias estereotácticas realizadas con marco <sup>173,200,201</sup>.

Si ahora nos detenemos en estudios comparativos entre ambas técnicas, Dammers et al, encontró un 12,4% de complicaciones y un 4% de mortalidad entre aquellos pacientes en los que la biopsia se realizó con marco, frente al 11,6% de complicaciones y 3,7% de mortalidad, de las biopsias realizadas sin marco, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos procedimientos ( $p = 0,81$ ) <sup>195</sup>. Otro estudio comparativo con gran tamaño muestral, fue el publicado por Woodworth et al., que objetivó un porcentaje de complicaciones del 8% y un 1% de mortalidad, en su serie de biopsias con marco, mientras que el porcentaje de complicaciones fue del 6% y la mortalidad del 1%, en su serie de biopsias sin marco, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos resultados ( $p > 0,05$ ) <sup>193</sup>.

Dentro de las diversas complicaciones que pueden venir asociadas a la realización de una biopsia cerebral por métodos estereotácticos, la hemorragia sintomática es considerada la más importante, debido a que es el evento que, de forma más contundente, condiciona el pronóstico funcional y vital de los pacientes. Para disminuir su posibilidad de aparición lo máximo posible, es necesaria, una planificación adecuada, siguiendo un conjunto de principios básicos que eviten estructuras de riesgo. Uno de los argumentos empleados entre aquellos autores que promueven y defienden el uso del sistema *Frameless*, es el hecho de que los *softwares* asociados a esta metodología, permiten, por un lado, el manejo simultáneo de diversos tipos de pruebas de neuroimagen facilitándonos una mejor visualización de la diana y resto de estructuras cerebrales, y, por otro, y directamente relacionado con lo anterior, la posibilidad de llevar a cabo la planificación de una trayectoria del instrumento estereotáctico que evite el paso por ventrículos, surcos o vasos en el tiempo prequirúrgico y que, como consecuencia, minimice el riesgo de sangrado intraoperatorio <sup>195,196</sup>. En cambio, bajo nuestro punto de vista, este argumento no resulta suficiente para promover este tipo de técnica, ya que *softwares* similares, e incluso más completos al tener en ellos la posibilidad de superponer atlas anatómicos, pueden ser empleados para la planificación de las dianas y trayectorias en biopsias estereotácticas con marco. Además, se debe tener en cuenta el grado de error euclídeo asociado a la metodología *Frameless* al que ya nos hemos referido, y que, también a nuestro juicio, podría no hacerla segura en lesiones situadas en la glándula pineal, lesiones cercanas a arterias del polígono de Willis o en la región de la cisura de Silvio.

Por otro lado, y debido a la metodología quirúrgica que debe seguirse en cada caso, las biopsias estereotácticas sin marco, habitualmente son realizadas con anestesia general del paciente, mientras que las biopsias con marco, suelen ser llevadas a cabo con anestesia local y sedación. Así, a las posibles complicaciones derivadas de la toma de tejido cerebral mediante el sistema *Frameless*, deben ser añadidos y considerados los riesgos propios de la anestesia general. Los resultados, en cuanto a morbi-mortalidad del sistema *Frameless*, de los trabajos más interesantes publicados en la literatura, pueden ser encontrados en la Tabla 1.

De esta forma, según los datos publicados en la literatura, el sistema *Frameless*, parece no mostrar diferencias en cuanto a morbilidad y mortalidad respecto a los sistemas con marco. No obstante, deben tenerse en cuenta a la hora de aplicar estas técnicas las salvedades ya mencionadas.

**Tabla 1. Rendimiento diagnóstico y morbi-mortalidad de algunas series de biopsias cerebrales realizadas con el sistema *Frameless*.**

<b>Autor</b>	<b>Número de biopsias</b>	<b>Rendimiento (%)</b>	<b>Morbilidad n (%)</b>	<b>Mortalidad n (%)</b>
<b>Barnett et al.</b> 198	218	96,3%	3 (1,4%)	2 (1%)
<b>Willems et al.</b> 202	23	95,7%	2 (8,6%)	0 (0%)
<b>Woodworth et al.</b> 181	270	89%	21 (8%)	3 (1%)
<b>Dammers et al.</b> 195	164	88,9%	20 (12,1%)	3 (1,5%)
<b>Air et al.</b> 203	264	89,9	19 (7,19%)	--
<b>Shooman et al.</b> 204	134	99,3%	10 (7,4%)	2 (1,5%)
<b>Dammers et al.</b> 205	164	88,9%	14 (8,5%)	1 (0,6%)
<b>Fрати et al.</b> 206	296	99,7%	3 (1%)	0 (0%)
<b>Gempt et al.</b> 207	91	93,7%	3 (3,2%)	0 (0%)
<b>Widhalm et al.</b> 208	50	100%	3 (6%)	0 (0%)
<b>Allouch et al.</b>	100	95%	3 (3%)	0 (0%)

- Otros aspectos relacionados con el sistema *Frameless*.

Otros aspectos de interés que han sido valorados a la hora de establecer la utilidad de los sistemas *Frameless* y las ventajas e inconvenientes respecto a los sistemas con marco, han sido los tiempos quirúrgicos empleados para la realización de esta técnica, el tiempo de estancia hospitalaria y, teniendo en cuenta a ambos y a otras peculiaridades de la técnica, el coste de estos procedimientos.

En relación al tiempo quirúrgico, diversas series han mostrado que éste es típicamente más largo en los procedimientos *Frameless*, en relación a los procedimientos sin marco. Es el caso del trabajo presentado por Smith et al., que, sobre una serie de 213 procedimientos de biopsia estereotáctica, encontró unos tiempos quirúrgicos medios, en los casos biopsiados con marco, de  $114 \pm 3$  minutos, frente a  $185 \pm 6$  minutos de los casos biopsiados sin marco, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Mientras, la estancia hospitalaria en los procedimientos con marco fue de  $1,8 \pm 0,2$  días, con respecto a los  $3,2 \pm 0,6$  días de los procedimientos llevados a cabo sin marco, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa entre ambas técnicas ( $p = 0,007$ ). En la misma línea, podemos encontrar los hallazgos de Smith et al.<sup>210</sup> Bernstein et al.<sup>211</sup>, Soo et al.<sup>212</sup> y Nishihara et al.<sup>213</sup>.

En cambio, trabajos de autores como el de Dorward, Paleologos et al., afirman lo contrario en relación a los tiempos operatorios y de estancia hospitalaria y, tras el estudio de otras variables como el rendimiento y las complicaciones, en el que no aprecian diferencias con respecto a los sistemas con marco, concluyen que el sistema *Frameless* es un procedimiento superior a los procedimientos tradicionales con marco<sup>196</sup>. Se debe señalar como aspecto interesante relacionado con estos investigadores, el que ambos habían, previamente, formado parte de estudios de validación mediante *phantom* de esta técnica<sup>190,214</sup>.

Entre las razones que podrían justificar el mayor tiempo quirúrgico empleado en los procedimientos con sistema *Frameless*, frente a los procedimientos con marco, podría encontrarse, por un lado, el tipo de técnica anestésica empleada, ya que el tiempo necesario para la inducción de anestesia general es más extenso que el requerido para la sedación y anestesia local, y, por otro, porque, como ocurrió en el 87,4% ( $n = 365$ ) de nuestros casos, la técnica quirúrgica de una biopsia estereotáctica con marco suele conllevar la realización de un *twist drill*, y no de un trépano, con el consiguiente ahorro de tiempo que esta acción supone. Este último aspecto, también podría ser el responsable de la reducción de la estancia hospitalaria de aquellos pacientes biopsiados mediante un sistema con marco, ya que el *twist drill*, es una maniobra menos invasiva que el trépano.

Por último y en cuanto al coste de uno u otro procedimiento, el tiempo quirúrgico y el de estancia hospitalaria se encuentran estrechamente relacionados con él. Actualmente, y según documentos emitidos por las Consejerías de Sanidad de nuestro país, la hora de utilización de un quirófano tiene un coste de, aproximadamente, 408 euros por cada hora, mientras que el precio por día y cama ocupada en contexto de intervención quirúrgica, es de 1061 euros. Junto a estos datos, habría que considerar el tipo de técnica anestésica empleada, al ser económicamente más exigente la anestesia general, con un precio de 511 euros por hora, y el material necesario para llevar a cabo la biopsia. La biopsia sin marco emplea materiales fungibles, material cuya presencia no se da en las biopsias con marco en las que se maneja instrumental re-esterilizable, con precios medios cercanos a los 1300 euros (marcadores fiduciales desechables y aguja referenciada desechable)<sup>215</sup>.

Considerando los hallazgos en cuanto a mayores tiempos del procedimiento quirúrgico y estancia hospitalaria, así como la necesidad de mayores recursos anestésicos y material desechable, parece que las biopsias estereotácticas cerebrales realizadas con el sistema *Frameless*, presentan un mayor coste que las biopsias con marco. Aunque en nuestra búsqueda bibliográfica no hemos podido encontrar estudios que comparen ambas técnicas en términos económicos estrictos, sí pueden ser observadas conclusiones similares a las que hemos establecido<sup>210,211,213</sup>.

Para finalizar este apartado, y teniendo en cuenta los datos aportados, mencionar que no parece que, en el momento actual, los sistemas *Frameless*, muestren una superioridad clara a las técnicas de biopsia cerebral con marco. De hecho, y considerando nuestra revisión de la literatura, las biopsias cerebrales estereotácticas con marco, aún hoy, deben ser consideradas como primera opción para lesiones de pequeño tamaño, o lesiones de localización profunda o cercanas a áreas altamente vascularizadas. Sin embargo y, en última instancia, la decisión de qué técnica emplear ante la necesidad de obtener un fragmento de tejido cerebral para alcanzar un diagnóstico histológico, depende de la experiencia e infraestructura de la institución, y de las preferencias del Neurocirujano que va a llevar a cabo el procedimiento.

## **1.6 Biopsia estereotáctica con marco. Controversias sobre Rendimiento, Complicaciones y Pruebas de neuroimagen.**

La biopsia estereotáctica constituye, sin duda, la técnica menos invasiva con la que llevar a cabo la obtención de una muestra de tejido de una lesión intracraneal para su consecuente orientación diagnóstica/terapéutica. Se trata de un procedimiento que muestra un alto porcentaje de fiabilidad, frente a un bajo porcentaje de morbi-mortalidad. En cambio, los estudios estadísticos de todos los posibles factores asociados, tanto con su rendimiento diagnóstico, como con sus complicaciones, por un lado, son muy poco frecuentes en la literatura, y por otro, no han sido desarrollados en series de pacientes con una casuística amplia. Como consecuencia, y como veremos en sucesivas páginas, sus resultados son controvertidos, dispares y, en algunas ocasiones, poco razonables.

Por otro lado, a pesar del reconocido papel de la biopsia estereotáctica en la Medicina contemporánea, la continua y progresiva evolución y mejora de la resolución y capacidad diagnóstica de las técnicas de neuroimagen, podría llegar a cuestionar las indicaciones y frecuencia de empleo de esta técnica quirúrgica. Por ello, también dedicaremos en este capítulo algunas palabras al estudio y actualización de estos aspectos.

### **1.6.1 Factores que influyen en el rendimiento diagnóstico y las complicaciones de la biopsia estereotáctica.**

#### **1.6.1.1 Factores que influyen en el rendimiento diagnóstico de la biopsia estereotáctica.**

La fiabilidad de la biopsia estereotáctica ha sido mostrada en numerosos estudios, alcanzado con ella un rendimiento diagnóstico medio de en torno al 90 - 95% <sup>200,216,217</sup>. Especialmente relevante en este contexto resulta el metaanálisis realizado por Hall et al. En este trabajo, el fracaso a la hora de alcanzar un diagnóstico histológico o microbiológico a partir del tejido obtenido por medio de una biopsia estereotáctica con marco, alcanzó unas cifras de aproximadamente el 9% <sup>201</sup>.

Un resumen de algunos de los datos más relevantes en grandes series de biopsias estereotácticas con marco, pueden ser encontrado en el Anexo I.

#### **e) Localización de la lesión intracraneal.**

Entre las distintas indicaciones de la biopsia estereotáctica <sup>172</sup>, encontramos que esta técnica resulta especialmente útil para alcanzar a aquellas lesiones emplazadas en territorios profundos, territorios que, anatómicamente, suelen hacerse corresponder con las estructuras cerebrales que configuran el diencefalo humano, y con las distintas regiones del tronco cerebral. En estas localizaciones, la necesidad de una planificación y actuación quirúrgica más elaborada, junto con los consiguientes incrementos en las posibilidades de error o complicación, podrían llegar a condicionar el adecuado rendimiento diagnóstico de la biopsia. Sin embargo, los resultados mostrados por los diversos estudios a este respecto, no son concluyentes. Mientras que algunos trabajos como el de Livermore et al., tras el análisis de 351 casos, muestra que el número de biopsias no diagnósticas es más elevado si se llevan a cabo sobre lesiones de localización profunda ( $p = 0,011$ ) <sup>218</sup>, en el caso de Kim et al., con una serie de 308 pacientes <sup>219</sup>, y Tsermoulas et al., con una casuística de 124 biopsias <sup>220</sup>, no fue observado que la profundidad fuera un factor

que influyera de forma significativa en la rentabilidad de la biopsia ( $p > 0,05$ ). En el otro extremo, encontramos estudios como el publicado por Jain et al. sobre un total de 86 casos, en el que la exactitud diagnóstica fue mayor si la muestra histológica era obtenida del tálamo o los ganglios basales (85,4%), frente a si la muestra procedía de los hemisferios cerebrales (

- Biopsia estereotáctica en el tronco cerebral.

Mención especial y más detallada en este apartado, merecen las biopsias desarrolladas sobre aquellas lesiones de localización profunda situadas en el tronco cerebral, debido a la alta elocuencia de este territorio. Los comienzos de estos procedimientos se sitúan en el año 1975, gracias a los trabajos de Backlund y colaboradores <sup>222</sup>, popularizándose su uso durante la década de los años 80 <sup>223</sup>, sustentado éste, en los importantes avances técnicos en Neurocirugía que se dieron a lo largo de estos años. En los últimos 20 años, podemos encontrar un número no muy extenso de publicaciones que muestran los resultados descriptivos obtenidos en series de niños y, en menor medida, en series de pacientes adultos. Esto es debido a que los tumores en el tronco cerebral, suponen entre el 10 y el 15% de todos los tumores intracraneales en la población pediátrica <sup>224</sup>, mientras que tan sólo representan el 2% de todos los tumores intracraneales en la población adulta <sup>225</sup>.

Si consideramos de forma individualizada este tipo de biopsias profundas, la literatura muestra en metaanálisis como los realizados por Kickingeder et al., sobre 1480 pacientes niños y adultos <sup>226</sup>, o Samadani et al, sobre 457 casos pediátricos y adultos <sup>227</sup>, que el porcentaje de biopsias no diagnósticas asociado a estos procedimientos es del 3,8% y el 5,2% respectivamente, mientras que en las últimas series publicadas de más de 100 pacientes, compuestas únicamente por pacientes pediátricos <sup>228,229</sup>, el rendimiento diagnóstico de la técnica fue del 100%. De esta manera, se observan diferencias en los resultados entre series compuestas por niños y adultos, frente a las configuradas únicamente por casos pediátricos, aunque, en ambas situaciones, los porcentajes de rendimiento diagnóstico son elevados.

## **b) Morfología de la lesión en las pruebas de neuroimagen.**

Desde los comienzos de las técnicas de biopsia estereotáctica <sup>172,230</sup>, resultó obvio que uno de los factores más importantes que influyen en la obtención de una muestra histológica apropiada para la orientación terapéutica del paciente, es la selección adecuada del punto idóneo a biopsiar. De esta forma, el estudio sobre la influencia que la morfología de las lesiones intracraneales presenta en la selección de este punto y, como consecuencia, en el rendimiento diagnóstico de las biopsias, ha sido considerado en algunas publicaciones.

Ranjan et al., mostró que las biopsias sobre aquellas lesiones que en el TC se presentaban como estructuras puramente hipodensas y con ausencia de captación de contraste, tenían más probabilidad de ser informadas como no diagnósticas, frente a aquellas con cierto grado de captación de contraste. En cambio, esta asociación no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,061$ ) <sup>231</sup>. Tsermoulas et al., obtuvo un 5,7 % de biopsias no diagnósticas si éstas eran realizadas sobre lesiones en las que se apreciaba captación de contraste, en comparación con el 14,3% de biopsias no diagnósticas realizadas sobre lesiones que no presentaban tal captación sin ser estos hallazgos, de nuevo, estadísticamente significativos ( $p = 0,23$ ) <sup>220</sup>. Resultados similares a los presentados en cuanto a la captación de contraste pueden ser encontrados en otros trabajos <sup>230,212,232</sup>. Por contra, el análisis en grandes series de la influencia en el rendimiento diagnóstico de la técnica de otras características radiológicas de la lesión, tales como el grado de necrosis o el grado de edema circundante, es inexistente.

### c) Técnica quirúrgica.

Además de una selección lo más adecuada posible de la región de la lesión a biopsiar en momentos previos al procedimiento, el cómo obtener las muestras una vez alcanzada la diana, y el cómo tratarlas previo a finalizar la intervención, pueden llegar a condicionar el éxito de la cirugía.

#### - Número de blancos.

Como ha sido mostrado en algunos estudios, uno de los factores limitantes a la hora de establecer un diagnóstico histológico útil y exento de error para la orientación terapéutica del paciente, es que el tamaño de la muestra obtenida durante la biopsia sea suficiente <sup>233</sup>. Las técnicas e instrumental para este fin son variadas, y suelen depender de las preferencias y experiencia del Neurocirujano. Entre ellas, podemos encontrar la consistente en la obtención de varias muestras a lo largo de una única trayectoria a su paso por la región a biopsiar, a diferentes profundidades, y en diferentes cuadrantes en cada nivel de profundidad. En lesiones heterogéneas, esta técnica puede llegar a optimizar el establecimiento de su grado de diferenciación histológica, y permitir un mejor tratamiento y manejo del paciente <sup>218,234</sup>. Algunos trabajos, como el de Jain et al. <sup>221</sup> y el de Brainard et al. <sup>235</sup>, sugieren que el rendimiento diagnóstico de la biopsia mejora conforme mayor sea el número de muestras obtenidas en cada lesión, sin alcanzar estos hallazgos la significación estadística ( $p > 0,05$ ).

#### - Biopsia intraoperatoria.

Además de un tamaño suficiente, la muestra histológica sobre la que deberá trabajar el especialista en Anatomía Patológica, debe poseer una calidad adecuada. En este sentido, y para tratar de asegurar esta calidad, la evaluación intraoperatoria de las muestras de tejido obtenidas, cobra especial relevancia.

Como métodos para hacer un diagnóstico histológico durante el tiempo quirúrgico, destacan las técnicas del frotis, introducida por Cushing <sup>236</sup> y Badt <sup>237</sup> en la década de los años 30, y popularizada por Russel a partir de 1937 <sup>238</sup>, y la técnica de la congelación, estrategia que ha mostrado su utilidad en numerosos y relevantes trabajos <sup>239,240</sup>. Ambas técnicas, se caracterizan por su rapidez y sencillez, y no sólo permiten conocer si el target ha sido alcanzado, sino que, además, nos ofrecen un diagnóstico inicial suficientemente fiable.

Deteniéndonos en el frotis, por ser el método que será más relevante en nuestro trabajo, diversos estudios muestran que su rendimiento diagnóstico oscila entre el 73 y el 94% <sup>241,242</sup>, con una correlación respecto al estudio anatomopatológico definitivo del 90,3 % <sup>243</sup>.

En cuanto a la utilidad de la biopsia intraoperatoria como método para disminuir el número de biopsias no diagnósticas, ésta ha sido mostrada en diversos trabajos con series de pacientes amplias <sup>218,244,205</sup>, siendo este hallazgo estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ). En cambio, en algunas series con pequeño tamaño muestral, la significación estadística no pudo ser alcanzada ( $p = 0,74$ ) <sup>220</sup>.

#### - Experiencia del Neurocirujano.

Dentro de la realización de una biopsia estereotáctica, los dos factores que muestran, obviamente, más dependencia del cirujano son: la selección de la diana, y la trayectoria de la aguja o pinza para alcanzarlo.

En series en las que fue evaluada la experiencia del neurocirujano en procedimientos estereotácticos y su asociación con el rendimiento diagnóstico, como la de Ranjan et al.<sup>231</sup>, fue observado que el neurocirujano con más experiencia obtenía menos de la mitad de biopsias no diagnósticas (el 2,4%) frente a los neurocirujanos con menos experiencia en estos procedimientos (el 5,7%). En cambio, esta diferencia no alcanzó la significación estadística ( $p = 0,242$ ). En otras series, como las de Neill et al.<sup>245</sup>, en la que se valoraron procedimientos desarrollados hasta por 28 neurocirujanos distintos con diversos niveles de experiencia, o la de Wild et al.<sup>246</sup>, en la que se incluyeron residentes en formación, se llegó a la conclusión de que la eficacia de la biopsia no dependía de la experiencia del cirujano, aunque estos resultados, como en estudios previos, tampoco alcanzaron la significación estadística ( $p > 0,05$ ).

#### c) Otros factores.

En nuestra revisión de la literatura orientada a la búsqueda de factores que pudieran llegar a influir en el rendimiento diagnóstico de la biopsia estereotáctica, encontramos ciertos estudios que se centraban en algunas de las características demográficas de los pacientes. Entre ellos, destacamos el estudio sobre la influencia del sexo o edad de los pacientes realizado por Tsermoulas et al.<sup>220</sup>, en el que, por un lado, no se apreciaba asociación entre el sexo y el rendimiento diagnóstico ( $p = 0,96$ ), tal y como ocurre en otros muchos trabajos<sup>219,246,195</sup>. En cambio, esta asociación sí fue observada entre una menor edad de los pacientes, y la obtención de una biopsia no diagnóstica ( $p < 0,05$ ), relación que es atribuida a la menor variabilidad de patologías intracerebrales entre los pacientes mayores de 60 años. Este resultado es controvertido, debido a la existencia mayoritaria de trabajos en los que tal correlación, no es encontrada<sup>195,247,193</sup>.

### 1.6.1.2 Factores que influyen en las complicaciones de la biopsia estereotáctica.

Debido a su naturaleza de técnica mínimamente invasiva, los potenciales riesgos de la biopsia estereotáctica son, algunas veces, infra-estimados. Esta actitud es errónea, ya que, en cada uno de los casos, las posibles complicaciones de este procedimiento deben ser sopesados contra las peculiaridades de cada paciente y los beneficios de obtener un diagnóstico histológico.

En grandes series de pacientes publicadas en la literatura, se muestran unas cifras de morbilidad que se encuentran entre el 1 y el 6,5%, con unas cifras de mortalidad que oscilan entre el 0 y el 1,7% (173, 186), mientras que el metaanálisis de Hall et al., con sus 7471 biopsias estereotácticas, mostró unas cifras de morbilidad del 3,5%, con unas cifras de mortalidad de tan sólo el 0,7 % (206). Los resultados de otras grandes series, pueden ser encontrados en el Anexo I.

Las complicaciones más comúnmente asociadas a este tipo de procedimientos son las crisis epilépticas, los déficits neurológicos de nueva aparición, las infecciones y las hemorragias. Todas ellas, muestran una presentación en las primeras horas tras la realización del procedimiento, a excepción de la infección, cuya manifestación es a medio - largo plazo.

Las crisis epilépticas podrían producirse durante la intervención como consecuencia de la irritación del tejido cerebral tras la inserción de los instrumentos quirúrgicos. En caso de aparición, el procedimiento debe ser interrumpido, y la crisis debe ser tratada de forma inmediata.



El empleo de fármacos antiepilépticos previos a la cirugía en aquellos casos en los que se prevea que la trayectoria del instrumento se pondrá en relación con territorios especialmente epileptógenos, como es el caso de las regiones rolándica y peri-rolándica, minimiza, de forma significativa, la probabilidad de tal complicación <sup>248</sup>.

Los déficits neurológicos de nueva aparición no relacionados con hemorragias intracraneales, podrían venir provocados por la realización de trayectorias a través de áreas cerebrales elocuentes tales como la corteza motora o el brazo posterior de la cápsula interna o, en caso de grandes lesiones, debido al edema cerebral postquirúrgico <sup>200</sup>. La planificación de una trayectoria lo más segura posible y el empleo de corticoides preoperatorios, disminuye esta complicación que, en la mayoría de las ocasiones, tiene una presencia transitoria.

El riesgo de infección en el contexto de una biopsia estereotáctica es muy bajo, si se siguen las medidas de asepsia y profilaxis preoperatoria comúnmente aceptadas. A pesar de ello, pueden ser encontradas en la literatura publicaciones de abscesos secundarios a estas técnicas <sup>249</sup>.

Por último, entre las posibles complicaciones de la biopsia estereotáctica, encontramos las hemorragias intracraneales, que pueden tener su origen en la lesión objeto de biopsia, la trayectoria para alcanzarla, o ser consecuencia de hematomas epidurales o subdurales. La relevancia de este evento es mayor, ya que es la circunstancia cuya aparición, o no, se recoge más frecuentemente en los trabajos publicados, con unas cifras de presentación globales de entre el 1,4 y el 9,6% <sup>173,200,250,218,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261</sup>. Por esta razón, nos detendremos en las siguientes líneas, en la importancia que pueden tener algunos aspectos tales como las características de la lesión o la técnica quirúrgica en relación a esta complicación, de acuerdo a lo publicado en la literatura.

#### **a) Localización de la lesión intracraneal.**

La localización anatómica de la lesión objeto de biopsia, puede llegar a condicionar la aparición de complicaciones durante, o tras el procedimiento. De esta forma, lesiones adyacentes a los polos de los lóbulos cerebrales, debido a la existencia a estos niveles de numerosas venas puente, lesiones situadas a nivel corticopial, o lesiones cercanas a las superficies endimarias, deben ser aproximadas con cautela, ya que son áreas con gran potencial para la producción de hemorragias, como ha sido mostrado en la literatura <sup>200</sup>. De manera similar, biopsias cercanas al área silviana y perisilviana, son especialmente peligrosas debido a la vascularización de estas regiones.

Además de en las anteriores situaciones, especial interés cobran aquellas lesiones emplazadas en localización profunda y que deben ser sometidas a biopsia estereotáctica, refiriéndonos con ello, a lesiones que asientan principalmente en territorios diencefálicos y tronco cerebral. Ciertos estudios, han llegado a asociar cifras de morbilidad de hasta el 27% de los casos <sup>262</sup> o encontrar, en el caso de Sawin et al., que las complicaciones derivadas de la toma de tejido cerebral en estas regiones eran cinco veces más frecuentes frente a si la toma de tejido se producía en otras ubicaciones cerebrales <sup>263</sup>. En relación a los análisis de riesgo, Mc Girt et al., encontró, en el caso concreto de los ganglios basales y tálamo, que el riesgo de presentar una hemorragia sintomática tras la biopsia a estos niveles, era 4,1 y 3,3 veces respectivamente más frecuente, que la biopsia en otras regiones cerebrales, configurándose estas localizaciones como factores predictores de morbilidad <sup>262</sup>. Hallazgos similares fueron mostrados por Kim et al. <sup>219</sup> y por Livermore et al. <sup>218</sup>. En concreto, en este último trabajo, se encontró que la tasa de hemorragias cerebrales sintomáticas si la biopsia se llevaba a cabo sobre lesiones profundas, era del 13,6%, frente al 3,1% de hemorragias sintomáticas en biopsias superficiales, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,023$ ).

Sin embargo, en nuestra revisión bibliográfica, también pudimos encontrar series como la presentada por Grossman et al., sobre 355 pacientes, en la que no fue demostrada asociación estadística entre la localización en cuanto a profundidad de la lesión y la aparición de complicaciones ( $p > 0,05$ )<sup>264</sup>.

- Biopsia estereotáctica en el tronco cerebral.

Debido a que las estructuras contenidas en el tronco cerebral ocasionarían severos déficits neurológicos si fueran dañados, y de igual forma a como se ha hecho en el caso del rendimiento diagnóstico, nos detendremos, ahora, en la relación entre las complicaciones y el desarrollo de las biopsias estereotácticas en este territorio anatómico.

Desde el comienzo de esta estrategia quirúrgica, diversos estudios estadísticos han mostrado que las cifras de complicaciones de las biopsias realizadas en el tronco cerebral, son superiores a las complicaciones derivadas de las biopsias en estructuras supratentoriales. En esta línea, encontramos publicaciones como los de Bernstein et al.<sup>173</sup> y Kim et al.<sup>219</sup>. Más concretamente, autores como Grossman et al., encontraron un porcentaje de complicaciones del 31%, en biopsias llevadas a cabo sobre el tronco cerebral, frente al 6,1% de complicaciones en biopsias realizadas en otras localizaciones, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,01$ )<sup>264</sup>.

Basados en los resultados de los estudios mostrados y similares, algunos colegas en determinadas instituciones, se muestran reticentes a desarrollar biopsias estereotácticas sobre lesiones en el tronco cerebral. En cambio, también pueden ser encontrados trabajos como el metaanálisis desarrollado por Samadami et al. en el año 2003, en el que se obtuvo una morbilidad transitoria del 4%, una morbilidad permanente del 1% y una mortalidad del 0,3%<sup>265</sup>. Cifras similares pueden ser encontradas en otros muchos trabajos recientes<sup>226,228,229,265,266,267</sup>.

## **b) Características de la lesión cerebral.**

Las posibles complicaciones derivadas de un procedimiento de biopsia estereotáctica, además de poder ser consecuencia de la localización de la lesión intracraneal, como ya hemos analizado, podrían venir también provocadas, por un lado, por el efecto de masa y el aumento de presión intracraneal que esta lesión pudiera ocasionar, y, por otro, por la naturaleza histológica de la lesión a biopsiar.

Los pacientes con signos y síntomas de presión intracraneal elevada, presentan una disminución de la capacidad de adaptación cerebral, de tal forma que, desde el punto de vista teórico, podrían llegar ser menos capaces de absorber pequeños cambios de volumen en el contenido intracraneal como consecuencia de la aparición de hematomas, edema, o la propia inserción de los instrumentos quirúrgicos tras la realización de una biopsia, situación que podría desembocar en la aparición de complicaciones postquirúrgicas. En cambio, cuando este aspecto ha sido estudiado de forma minuciosa, no se ha encontrado una asociación entre un elevado efecto de masa y consiguiente aumento de la presión intracraneal, y la aparición de complicaciones. En esta línea, pueden ser citados estudios como los de Kreth et al.<sup>261</sup> y Bernstein et al.<sup>260</sup>. De igual forma, Grossman et al., encontró un porcentaje de complicaciones asociado a la biopsia estereotáctica en pacientes con lesiones con efecto de masa relevante del 3,7%, frente al 3,5% de complicaciones de los pacientes con lesiones sin efecto de masa, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa<sup>258</sup>.

La histología de la lesión intracraneal y su asociación con las posibles complicaciones tras la obtención de un pequeño fragmento de su estructura, ha sido frecuentemente analizada.

Las lesiones malignas con neovascularización y/o vasos sanguíneos anormales, como es el caso de los gliomas de alto grado, los linfomas y las metástasis, deberían ser más proclives al sangrado que otras lesiones menos agresivas. De esta manera, Bernstein et al., observó en su serie, que el porcentaje de complicaciones en los pacientes con glioma era del 6,4%, en los pacientes con linfoma del 6,3% y en los pacientes con metástasis del 2,8% <sup>260</sup>.

Hallazgos similares a los previos, pueden ser encontrados en otros trabajos como el de Kulkarni et al. sobre 102 pacientes, en el que, si bien no cuenta con un tamaño muestral elevado, pudo observar que, de todas las hemorragias intracraneales que se dieron en sus pacientes, el 63% de ellas correspondían a biopsias de gliomas de alto grado, mientras que el 35% de los sangrados intracraneales eran consecuencia de biopsias de linfomas <sup>251</sup>. De igual forma, y centrándonos en los linfomas, Malikova et al., en su trabajo sobre 45 pacientes con linfomas biopsiados, encontró un porcentaje de complicaciones debido a hemorragias intracraneales del 6,1% (n = 3), que derivó en un 4,1% de mortalidad (n = 2) <sup>268</sup>, mientras que Dammers et al., encontró que los linfomas biopsiados estereotácticamente, tenían 7,5 veces más probabilidad de producir un sangrado intracraneal <sup>167</sup>.

Aunque los estudios descriptivos muestran, mayoritariamente, una mayor tendencia al sangrado entre las biopsias de lesiones malignas, los estudios analíticos, en cambio, ponen de manifiesto que los resultados son controvertidos.

Autores como Kim et al. <sup>219</sup> y Sawin et al. <sup>263</sup>, en el caso de los gliomas de alto grado, o Livermore et al. <sup>218</sup>, en el caso de los linfomas, han encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de sangrado y la hemorragia intracraneal postbiopsia en estas lesiones ( $p < 0,05$ ). En cambio, y en el otro extremo, Grossman et al. <sup>264</sup> y Kongkham et al. <sup>254</sup>, no mostraron dicha asociación. En una posición intermedia, se sitúa el trabajo de Mc Girt et al., estudio que puso de manifiesto que una anatomía patológica de glioma de alto grado, se constituía en un factor de riesgo para la aparición de una hemorragia en el lecho de la biopsia (*odds ratio* 1,8), pero no en un factor de riesgo para la aparición de ningún tipo de morbilidad asociada a dicho hemorragia <sup>262</sup>.

### **c) Técnica quirúrgica.**

Al igual que en los referido al rendimiento diagnóstico, la sistemática empleada para la realización de una biopsia estereotáctica y el proceder neurocirujano durante el tiempo quirúrgico, puede llegar a relacionarse con la aparición de sangrado intracraneal.

- Número de blancos.

Durante la realización de una biopsia estereotáctica, se debe llegar a un balance adecuado entre una toma de muestra suficiente para asegurar el buen rendimiento diagnóstico del procedimiento, y el posible riesgo de hemorragia intracraneal consecuencia de la obtención de múltiples biopsias.

Diversos trabajos han hecho referencia a la relación entre el número de biopsias realizadas sobre la lesión intracraneal, y su asociación con las complicaciones hemorrágicas. Aunque, en la mayoría de ellos, no se especifica el número de biopsias que fueron tomadas por procedimiento, ni si éstas se recogieron de uno o más blancos, la conclusión alcanzada es que no se encuentra asociación entre ambas variables. En este sentido, podemos encontrar los trabajos de Kim et al. <sup>219</sup>, Eibach et al. <sup>269</sup>, Mc Girt et al. <sup>262</sup> y Field et al. <sup>252</sup>. De igual forma, los estudios de Livermore et al. <sup>218</sup>, en el que se especifica que, en cada caso, son tomadas 4 biopsias de la lesión, y Grossman et al. <sup>258</sup>, en el que realiza la toma de entre 4 y 8 muestras por procedimiento estereotáctico, obtuvieron resultados similares. En cambio, Sawin et al., sí que encontró relación entre una mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas y el número de muestras tomadas de una lesión <sup>263</sup>. Sin embargo, se debe tener en cuenta a la hora de valorar objetivamente este

resultado, que los autores refieren que la media de muestras que se toman en cada lesión es de 22, una cifra que, a nuestro juicio, parece excesiva.

#### - Experiencia del Neurocirujano.

Entre las razones que han sido subrayadas como posible origen de las complicaciones en los procedimientos estereotácticos, encontramos la experiencia y la habilidad para planificar y desarrollar la biopsia <sup>260</sup>. En cambio, y a diferencia de la posible relación entre la experiencia y el rendimiento diagnóstico que ha sido un hecho ampliamente estudiado, la relación entre la experiencia y las complicaciones, apenas ha sido mencionado en unos pocos trabajos. La serie más amplia, fue la presentada por Mc Girt et al., en la que las 270 biopsias estereotácticas, fueron realizadas entre dos neurocirujanos, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa entre las complicaciones que tuvieron ambos ( $p > 0,05$ ) <sup>262</sup>. No obstante, ambos eran neurocirujanos experimentados en técnicas estereotácticas.

#### **d) Sangrado intraoperatorio.**

Un aspecto que ha sido foco de atención en cuanto a su valor predictivo en el desarrollo de complicaciones hemorrágicas en pacientes sometidos a biopsia estereotáctica, es el sangrado intraoperatorio y su implicación en el manejo postoperatorio de los pacientes.

Eibach et al., encontró que la observación de sangrado a través de la aguja de biopsia, con independencia de la cantidad de sangre, era un pobre predictor de hemorragia intraparenquimatosa en el TC postbiopsia, con un valor predictivo positivo del 55%. En cambio, la ausencia de sangrado intraoperatorio, tenía un valor predictivo negativo muy elevado, concretamente del 92% <sup>269</sup>. Otros autores como Owen et al. <sup>270</sup> y Shastri-Hurst et al. <sup>271</sup>, encontraron cifras similares en cuanto al valor predictivo negativo del sangrado intraoperatorio, con cifras del 98,6% y el 95,4% respectivamente.

#### **e) Otros.**

Habiendo sido las variables comentadas hasta ahora, las más habitualmente estudiadas con respecto a su asociación con las complicaciones de las biopsias, hay algunos autores que han analizado algunas otras, de las que tan sólo nos referiremos, brevemente, a la diabetes mellitus y al recuento plaquetario.

La relación entre las complicaciones de una biopsia estereotáctica y el evento de que el paciente sometido a ella, sea un enfermo de diabetes, fue analizado por Mc Girt et al. <sup>262</sup>. Estos investigadores, observaron que niveles de glucemia en el día de la biopsia superiores a 200 mg/dl, se asociaban a tasas cuatro veces más altas de deterioro neurológico tras el procedimiento, siendo el valor predictivo de esta concentración del 100%. Aunque la relación no está completamente establecida, parece que factores como la vasculopatía asociada a esta enfermedad, podrían explicar esta observación, recomendándose, por tanto, el estudio previo a la biopsia de los niveles de glucemia si el paciente es diabético.

Por último y en este apartado, mencionar que los niveles normales de plaquetas oscilan entre las 150000/ mm<sup>3</sup> y las 400000/ mm<sup>3</sup>, siendo definida la trombocitopenia como aquellos niveles de plaquetas < 150000/ mm<sup>3</sup>. Niveles por debajo de 30000/ mm<sup>3</sup>, suelen asociarse, de forma frecuente, a hemorragias intracraneales espontáneas <sup>272</sup>. Aunque no resulta novedoso, algunos autores introdujeron en sus estudios multivariantes las cifras de plaquetas de sus pacientes antes

de ser sometidos a biopsia, encontrando que un recuento plaquetario  $< 150000/\text{mm}^3$  estaba asociado a hemorragia postbiopsia de menores o mayores dimensiones, siendo esta asociación estadísticamente significativa ( $p = 0,006$ )<sup>252</sup>.

## **1.6.2 Pruebas de neuroimagen y biopsia estereotáctica.**

### **1.6.2.1 Las pruebas de neuroimagen como estrategia de apoyo a la biopsia estereotáctica.**

De forma general, y a la hora de planificar una biopsia estereotáctica, ésta es realizada sobre una prueba de TC o sobre una RMN, en función de cuál sea el estudio que, a juicio del Neurocirujano, ponga de manifiesto la lesión de forma más idónea. Sin embargo, y basándonos en esta premisa, aunque el TC cerebral cuente entre sus ventajas, el que evita una potencial distorsión en la imagen de RMN de hasta 2 mm<sup>273</sup>, es la RMN con sus diversos tipos de secuencias, la que proporciona una visión tridimensional de la patología, la que mejor delimita la anatomía de la lesión y los cambios inducidos por ésta en el parénquima cerebral circundante y, en definitiva, la que más información aporta al Neurocirujano<sup>274</sup>. Así, en buena parte de las ocasiones, la RMN se ha convertido, sola o en combinación con el TC cerebral, en el tipo de imagen standard a la hora de guiar la planificación de una biopsia estereotáctica<sup>275,276</sup>. En cambio, y en los últimos tiempos, modalidades de imagen que proporcionan información sobre el comportamiento metabólico de las lesiones intracraneales, como la espectroscopia y el PET-TC, están siendo integradas en la realización de técnicas de biopsia estereotáctica<sup>277</sup>.

#### **- Espectroscopia y su papel en la biopsia estereotáctica.**

La espectroscopia, es una secuencia no invasiva que puede ser adquirida junto con las secuencias incluidas en los protocolos de rutina de la RMN en el estudio del cerebro, y que emplea, para su construcción, información relacionada con el metabolismo de la lesión objeto de estudio.

Dentro de los diversos metabolitos que pueden ser estudiados con esta metodología, en los tumores cerebrales se encuentran, como anormalidades, el aumento de la colina, la disminución del N- Acetil aspartato y la creatinina, y la aparición de lactato y piruvato<sup>278,279</sup>.

El ratio N-Acetil aspartato/ Colina es el más frecuentemente empleado en los estudios para ayudar a la selección de la diana en el contexto de una biopsia estereotáctica. La colina está asociada tanto a la síntesis como a la degradación de las membranas celulares, y su incremento podría reflejar una alta celularidad, una activa proliferación, inflamación o procesos de necrosis. El N - Acetil aspartato es un metabolito presente de forma selectiva en neuronas y refleja su densidad, viabilidad y actividad funcional. En este sentido, el ratio N-Acetil Aspartato/ Colina refleja si se da o no la presencia de lesión cerebral, su actividad proliferativa y sus características de crecimiento, constituyéndose en un marcador validado en numerosos estudios<sup>279,280,281,282</sup>.

Entre los estudios que emplearon este ratio como método para la selección de la diana, previo a la realización en quirófano de la biopsia estereotáctica, destaca el de Chernov y colaboradores, que diseñaron el primer trabajo de casos y controles, en el que en 30 casos fue empleada la espectroscopia para la planificación de la diana, mientras que en 39 casos, dicha planificación sólo fue guiada por secuencias convencionales de RMN. Los autores obtuvieron que el rendimiento diagnóstico de aquellas biopsias cuya planificación fue apoyada por la espectroscopia, fue del 100 % ( $n = 30$ ), frente a un rendimiento diagnóstico del 95% ( $n = 35$ ), alcanzado entre aquellos pacientes cuya biopsia se planificó sin el concurso de la espectroscopia. En cambio, no pudieron ser observadas diferencias significativas entre ambas

metodologías de planificación ( $p = 0,12$ )<sup>277</sup>. Por otro lado, y en términos referidos a la precisión en el diagnóstico histológico en aquellos pacientes en los que fue llevada a cabo la exéresis de la lesión intracraneal antes de un mes tras el diagnóstico histológico mediante biopsia estereotáctica ( $n = 37$ ), los autores encontraron un 67% en la precisión diagnóstica en el grupo de los procedimientos que recibieron el apoyo de la espectroscopia, frente al 79% de las planificaciones que no lo hicieron, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos resultados ( $p = 0,47$ ).

En la misma línea que el trabajo previo, pueden encuadrarse los estudios de Martin et al.<sup>283</sup>, Son et al.<sup>284</sup>, Hall et al.<sup>285</sup> y Hermann et al.<sup>286</sup>, con cifras del 100%, o cercanas a este porcentaje, en el rendimiento diagnóstico, y de en torno al 70 % en la precisión diagnóstica, en biopsias en cuya planificación del objetivo, fue tomada en cuenta el área de la lesión que, además de captar contraste, presentaba el ratio N- Acetil aspartato/ Colina más bajo. Sin embargo, y de forma similar al estudio de Chernov, en estos trabajos no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas estrategias, en términos de rendimiento o precisión diagnóstica ( $p > 0,05$ ).

Además del ratio N- Acetil aspartato/Colina, que es el tradicionalmente aceptado, otros investigadores han empleado el ratio Colina /N Acetil aspartato, estableciéndose, por el contrario, el objetivo, en las áreas de la lesión con las mayores cifras en este ratio<sup>287</sup>, frente a los que han establecido el objetivo en las áreas con mayores picos de colina<sup>286</sup> o lípidos<sup>288</sup>.

Los principales problemas de la espectroscopia y su fiabilidad pueden venir derivados, tanto por problemas en la homogeneidad del campo debido a artefactos de susceptibilidad magnética ocasionados por materiales paramagnéticos presentes en el paciente o diferencias entre tejidos, destacando como áreas conocidas de una mala homogeneidad del campo la región temporal anterior y la porción inferior de los lóbulos frontales, como por contaminación del vóxel seleccionado para la elaboración de la espectroscopia por otros tejidos, tales como la grasa subcutánea<sup>289</sup>.

#### - Tomografía de emisión de positrones y su papel en la biopsia estereotáctica.

La tomografía de emisión de positrones se emplea en la evaluación de las lesiones intracraneales, especialmente de los tumores cerebrales, desde el año 1970<sup>290</sup>. Mediante la aplicación de diversos radiotrazadores, pueden ser caracterizadas algunas de las peculiaridades metabólicas y moleculares de la patología, aspectos que podrían ayudarnos a establecer sus límites<sup>291</sup>. Algunos de los radiotrazadores más frecuentemente empleados a nivel cerebral son el <sup>18</sup>F-DOPA<sup>292</sup>, el <sup>11</sup>C- Metionina<sup>293</sup>, el <sup>18</sup>F-FDG<sup>294</sup>, y el <sup>18</sup>F-FET<sup>272</sup>.

Algunos estudios ponen de manifiesto, que la consideración de los resultados obtenidos en el PET-TC cerebral a la hora de establecer la diana, previo al desarrollo de una biopsia estereotáctica, puede llegar a incrementar el rendimiento de la técnica. Entre ellos, Levivier y colaboradores, encontraron en su trabajo de casos y controles, que aquellos pacientes en los que la biopsia estereotáctica era planificada conjugando la información obtenida a partir de un TC cerebral con contraste junto con un PET-TC con <sup>18</sup>F-FDG ( $n = 55$ , trayectorias), presentaban un mejor rendimiento diagnóstico que las que se planifican, únicamente, con TC cerebral ( $n = 35$ , trayectorias), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ )<sup>293</sup>. Mientras, Massager et al, en su serie de 30 pacientes sometidos a biopsias estereotácticas de lesiones situadas en el tronco cerebral, obtuvo un rendimiento diagnóstico histológico del 100 % en aquellos casos ( $n = 18$ ) en los que la selección del objetivo de la biopsia estereotáctica, fue guiado mediante secuencias convencionales de RMN y un PET-TC con diversos radiotrazadores,

siendo el más frecuentemente empleado el  $^{18}\text{F}$ -FDG <sup>294</sup>. Resultados similares pueden ser encontrado en los trabajos de Pirotte et al. <sup>295</sup>, Hanson et al. <sup>296</sup> y Maciunas et al. <sup>297</sup>.

Las principales desventajas de esta técnica, es que es un procedimiento que, debido a su elevado coste y su complejidad técnica, no está disponible en todos los centros y se limita a centros especializados. Además, la radiación a la que es expuesto el paciente es considerable, los tiempos de adquisición son elevados y su resolución anatómica es pobre <sup>283,284,286</sup>.

### **1.6.2.2 Las pruebas de neuroimagen como estrategia de sustitución a la biopsia estereotáctica.**

La continua evolución en ciencias como las Matemáticas, la Física y la Informática, ha permitido la continua mejora en las pruebas de diagnóstico neurorradiológico. Como ya hemos visto, la consecuencia inmediata de este hecho, es que su incorporación a las técnicas de biopsia estereotáctica ha redundado, a lo largo de las décadas, en una mejoría del rendimiento diagnóstico, y en la reducción de complicaciones asociadas a estos procedimientos. En cambio, son precisamente estos elevados y progresivos niveles de sofisticación y precisión de los estudios radiológicos, lo que ha llevado a plantearse si es necesario el empleo de métodos invasivos para el diagnóstico y el tratamiento de nuestros pacientes o, dicho de otra forma, si las pruebas de neuroimagen pueden llegar a sustituir a la biopsia estereotáctica <sup>274</sup>.

Nos detendremos en estos aspectos, haciendo referencia, de forma breve, al TC cerebral, y analizando con más detenimiento la utilidad de los estudios de RMN cerebral, por ser las pruebas diagnósticas más frecuentemente empleadas en los centros hospitalarios.

- Tomografía axial computerizada cerebral y lesiones intracraneales.

Los principales estudios referentes a si el diagnóstico radiológico llevado a cabo sobre un TC cerebral, era suficiente para determinar el manejo futuro de un paciente sin la confluencia de una confirmación histológica de la lesión intracraneal, datan, todos ellos, de finales de la década de los 70 y la década de los 80.

Entre ellos, Choksey et al., en el año 1989 y sobre 300 pacientes, analizó las posibilidades que ofrecía el TC cerebral como método para el diagnóstico diferencial entre tumores cerebrales malignos y tumores cerebrales benignos, con el fin de evitar la biopsia y los riesgos que ésta conllevaba. Empleando 3 radiólogos independientes, que no habían visto los casos previamente, y conociendo la anatomía patológica de cada uno de los 300 casos, ya que habían sido sometidos a biopsia mediante técnicas estereotácticas o a cielo abierto, se obtuvo, tanto un acierto diagnóstico como una coincidencia entre radiólogos, en 254 casos (84,6%) <sup>298</sup>. Estudios previos a éste, como el de Baker et al., en 1980 <sup>299</sup>, y Kendall et al., en 1979 <sup>300</sup>, mostraron hallazgos parecidos. En el caso del primer trabajo, con 3000 estudios de TC analizados, en 13 casos de los 464 pacientes sin lesiones neoplásicas (2,8%), éstas fueron catalogadas como lesiones neoplásicas, mientras que, en 80 de las 1071 lesiones que eran verdaderamente neoplasias (7,5%), el radiólogo no estableció de forma correcta su origen histológico. En el segundo trabajo, los autores apreciaron que, sobre 314 pacientes con lesiones intracraneales de histología conocida, en el 12,7% de las ocasiones (n = 40), la patología no era correctamente diagnosticada.

En este contexto, Mc. Neil et al., estudió si los diagnósticos emitidos por los Neurorradiólogos mejoraban la precisión si les era suministrada información clínica relativa al caso, obteniéndose, como conclusión, que la precisión de la interpretación de los TCs cerebrales, sólo mejoraba de forma parcial <sup>301</sup>.

Todos estos investigadores, llegaron a la conclusión de que, a pesar del advenimiento del TC, la biopsia de las lesiones intracraneales seguía siendo el único método para obtener un diagnóstico definitivo lo suficientemente fiable.

- Resonancia magnética nuclear y lesiones intracraneales.

Si ahora nos detenemos en la capacidad de la RMN como técnica de imagen para alcanzar, por sí sola, un diagnóstico preciso con el que orientar el manejo terapéutico de un paciente, nuestra revisión de la literatura pone de manifiesto que existe un amplio abanico de estudios, que tratan, desde los aspectos más generales hasta los más específicos, dentro del ámbito del diagnóstico diferencial <sup>226,228,265,266,267,302,303,304,305</sup>.

De esta forma y, a nivel general, Abdelazic et al., estudiaron la sensibilidad y especificidad de las secuencias convencionales y funcionales de la RMN, poniendo especial interés al valor de la espectroscopia, a la hora de diferenciar entre los distintos tipos de patología intracraneal, más concretamente, procesos tumorales, vasculares o inflamatorios. Encontraron que, si además de tener en cuenta los hallazgos en las secuencias convencionales, eran considerados los valores de los ratios en la espectroscopia entre el N-Acetil aspartato y la Colina, el conjunto de todos estos datos, permitían diferenciar entre lesiones cerebrales tumorales y no tumorales, y dar un diagnóstico anatomopatológico acertado cuando se comparaba con el estudio histológico de las piezas quirúrgicas, con un 88% de sensibilidad y un 100% de especificidad <sup>302</sup>. McKnight et al., presentó en su trabajo unas cifras parecidas, con un 90% de sensibilidad y un 86% de especificidad, empleando los mismos ratios <sup>303</sup>.

De una forma más específica, encontramos trabajos centrados en la valoración de la RMN y sus diversas secuencias para el estudio de los gliomas, y, en concreto, de un aspecto fundamental e imbricado estrechamente con ellos, como es su grado de diferenciación, debido a las implicaciones que se derivan, en función de ella, en términos de manejo terapéutico del paciente. Destacan, entre ellos, el desarrollado por Law et al., sobre 160 pacientes, que obtuvo unos índices del test, considerando las secuencias convencionales de la RMN, de un 72,5 de sensibilidad, un 65% de especificidad, un 86,1% de valor predictivo positivo (VPP), y un 44% de valor predictivo negativo (VPN), al ser comparados los diagnósticos emitidos por el Servicio de Radiología, con los emitidos por el Servicio de Anatomía Patológica, en relación al grado del glioma objeto de estudio. En cambio, cuando en los casos se añadía el estudio de secuencias funcionales de RMN, en concreto la espectroscopia y algunos de sus ratios metabólicos, a las secuencias convencionales, entonces se producía un incremento en la sensibilidad del test hasta el 93,3%, con una especificidad del 60%, un valor predictivo positivo del 87,5%, y un valor predictivo negativo del 75%. Fue observado que los ratios metabólicos en los que podía ser encontrada una diferencia estadísticamente significativa entre los gliomas de alto grado y los de bajo grado, fueron los índices Colina/ Creatinina ( $p = 0,121$ ), Colina / N-Acetil aspartato ( $p = 0,001$ ) y N- Acetil aspartato / Creatinina ( $p = 0.038$ ), siendo los índices más altos de estos metabolitos para los casos de gliomas de alto grado <sup>304</sup>. Estos hallazgos, han sido reproducidos en otros estudios <sup>302,305</sup>.

Tras estas líneas, hemos visto que, tanto las variables que influyen el rendimiento diagnóstico y las complicaciones de la biopsia estereotáctica, como la relación que, en el momento actual, se está produciendo entre las más modernas pruebas de neuroimagen y la biopsia estereotáctica, no están del todo establecidos y son, por tanto, objeto de debate.



## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1 Hipótesis.**

La biopsia estereotáctica es un procedimiento sencillo y preciso, con más de un siglo de historia en el ámbito de la Neurocirugía. En nuestros días, constituye la técnica menos invasiva con la que obtener una muestra histológica ante la existencia en un paciente de una lesión intracraneal. Sin embargo, los estudios estadísticos de todos los posibles factores asociados tanto con su rendimiento diagnóstico, como con sus complicaciones, por un lado, son muy poco frecuentes en la literatura, y por otro, presentan resultados controvertidos, dispares y, en ocasiones, poco razonables.

Desde sus inicios, la biopsia estereotáctica ha sabido conjugar y adaptar sus principios esenciales con los avances tecnológicos de cada momento. En cambio, la progresiva evolución y mejora de la resolución y capacidad diagnóstica de las pruebas de neuroimagen podría llegar a cuestionar las indicaciones y la frecuencia de utilización de esta técnica en los Servicios de Neurocirugía.

De esta manera, basándonos en nuestra dilatada trayectoria de más de tres décadas y en nuestra amplia experiencia, se podría llegar a obtener un conocimiento más exacto de los aspectos expuestos anteriormente, de forma que nuestros hallazgos puedan ser un punto de apoyo futuro, tanto en el ejercicio de estas técnicas, como en la optimización de sus indicaciones frente a estrategias de diagnóstico no invasivo.

## **2.2 Objetivos.**

Se presenta nuestra experiencia en biopsia estereotáctica con el fin de responder a los siguientes cinco objetivos:

**1º** Determinar y valorar los cambios más relevantes acontecidos en los últimos treinta y cinco años en esta técnica quirúrgica.

**2º** Definir qué razones concretas o posibles factores predictores pueden llegar a condicionar los resultados, rendimiento y complicaciones, de este procedimiento.

**3º** Proponer pautas de actuación que permitan optimizar tanto nuestra práctica cotidiana, como los resultados derivados de estas técnicas.

**4º** Establecer la importancia de las pruebas de neuroimagen y su elevado nivel de desarrollo actual, como instrumentos o bien de apoyo, o bien de sustitución, de la biopsia estereotáctica.

**5º** Analizar el beneficio/riesgo, o la utilidad real en la práctica clínica de la biopsia estereotáctica, como aparente paso previo y fundamental a la hora de realizar el manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes.

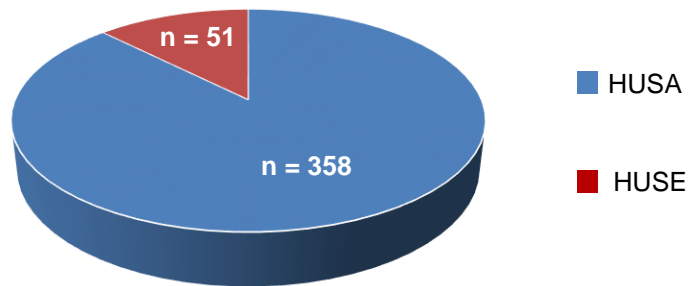
## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### 3.1 MATERIAL

#### 3.1.1 Pacientes.

##### a) Tamaño muestral.

En la presente Tesis, hemos realizado el estudio retrospectivo de 407 pacientes sometidos a biopsia estereotáctica en los últimos 34 años. Más concretamente, en 357 pacientes (87,5%), la técnica fue realizada en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de Salamanca (HUSA) entre Junio de 1982, momento en el que se introdujo la metodología en ese Centro por el Dr. Javier Hernández Vicente, y Mayo del 2011, mientras que en 51 pacientes (12,5%), el procedimiento fue llevado a cabo en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Son Espases de Mallorca (HUSE) entre Junio del 2011 y Septiembre del 2016 (Gráfico 1).

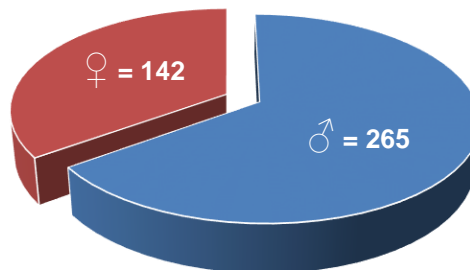


**Gráfico 1.** Diagrama sectorial con la distribución de los procedimientos estereotácticos por Centros.

##### b) Características demográficas de los pacientes.

###### - Sexo.

En nuestra serie, hay un predominio de varones n = 265 (65,1%), frente a las mujeres n = 142 (34,9%), representando estas cifras un ratio de 1,8:1 (Gráfico 2).

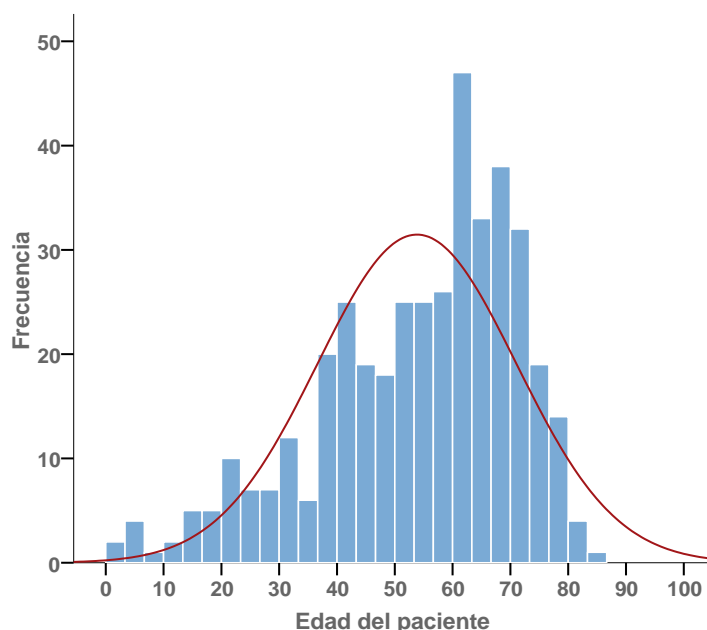


**Gráfico 2.** Diagrama sectorial que representa la distribución por sexos de los pacientes de la serie.

- Edad.

Las medidas de tendencia central que resumen esta variable vienen dadas por una media de edad de  $\bar{x} = 53,8$  años, una mediana de 57 años y una moda de 67 años (Gráfico 3).

En cuanto a las medidas de variabilidad, obtuvimos una varianza de  $\delta^2 = 295,8$  años<sup>2</sup>, una desviación típica de  $\delta = 17,2$  años y un rango de  $R = 3 - 86$  años. De esta manera, según la fórmula  $\bar{x} \pm 2 \delta$ , el 95% de los casos se encuentran dentro del intervalo  $53,8 \pm 34,4$  años, mientras que según la fórmula  $\bar{x} \pm 2,57 \delta$ , el 99% de los pacientes se encuentran dentro del intervalo  $53,8 \pm 44,2$  años.



**Gráfico 3.** Histograma de la variable cuantitativa continua “Edad” con representación de la distribución normal o de Gauss a la que se ajusta.

Como se muestra en el histograma, y si se realiza una división de la variable “Edad” según los intervalos correspondientes a la división de las etapas de la vida de un humano <sup>306</sup>, encontramos que  $n = 30$  (7,4%) de los pacientes biopsiados, fueron jóvenes  $< 25$  años, y que, en la mayoría de los casos,  $n = 352$  (86,4%), la técnica quirúrgica fue desarrollada sobre adultos entre los 25 y los 75 años. Mientras, en  $n = 25$  (6,1%), las biopsias fueron obtenidas en ancianos  $> 75$  años. En la serie, un total de  $n = 14$  (3,4%), se encuadran dentro de la edad pediátrica ( $\leq 16$  años) <sup>307</sup>.

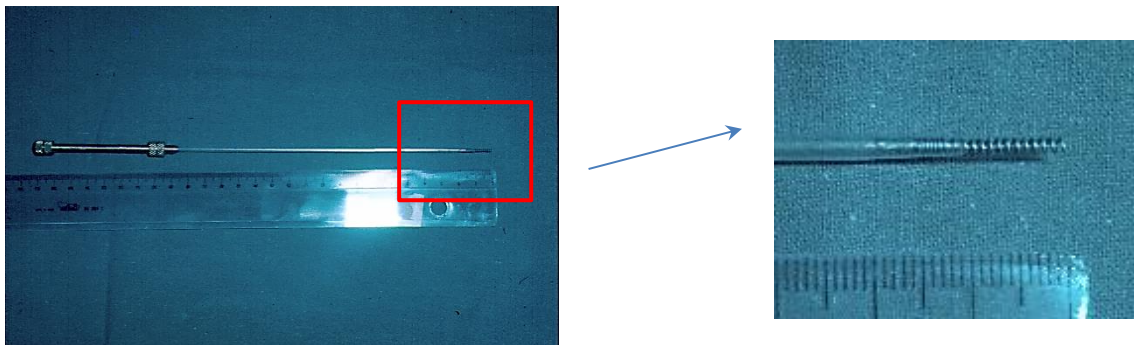
### 3.1.2 Equipamiento.

El equipo empleado durante las más de tres décadas de práctica de biopsias estereotácticas, fue variando en función de los medios adquiridos por el Hospital. En este sentido, pueden ser diferenciados tres períodos temporales. Especialmente relevante es el año 1998, momento en el que, por primera vez, se trabaja con un *software* de planificación. En la Tabla 2, al final de este apartado, mostramos el resumen del equipo principal manejado en cada período.

**a) Período 1982 -1990.**

**- Instrumental quirúrgico.**

El instrumental estereotáctico que empleamos durante esta etapa, fueron la guía estereotáctica Todd- Wells (Integra Radionics®, USA) y la aguja en espiral tipo Backlund <sup>176</sup>, cuya primera unidad fue diseñada y fabricada por el cirujano responsable de estas técnicas quirúrgicas en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de Salamanca, siendo, años más tarde, adquirida la fabricada industrialmente (Elekta Instruments®, Inc., Suecia) (Figura 54).



**Fig. 54.** Aguja tipo Backlund de fabricación artesanal junto con detalle de su extremo distal.  
Cortesía: Prof. Javier Hernández Vicente.

Como peculiaridad dentro del instrumental manejado en este período, debemos mencionar la sonda de impedancia Radionics IM-1 (Integra Radionics®, USA) (Figura 55).



**Fig 55.** Impedanciómetro  
Radionics IM-1.

**- Aparataje de radiología y planificadores.**

En esta etapa contamos con dispositivos de Rayos X portátiles (C- arm; Philips®, Países Bajos) y con un TC de 16 coronas (Siemens®, Alemania).

Para los cálculos de la planificación, se poseía un ordenador personal con un programa de elaboración propia en MS-DOS, propiedad del Neurocirujano.

#### **b) Período 1991 - 2011.**

##### **- Instrumental quirúrgico.**

El instrumental empleado en esta ocasión, fueron el dispositivo estereotáctico CRW (Cosman - Roberts - Wells; Integra Radionics®, USA) <sup>118,125</sup>, sistema que permitió un importante avance en estas técnicas, junto con las agujas de biopsia tipo Sedan - Nashold reutilizable (Integra Radionics®, USA) y Sedan - Nashold desechable (Integra Radionics®, USA) <sup>175</sup>.

##### **- Aparataje de radiología y planificadores.**

En este período, se prescindió de la radiología convencional. Se siguió utilizando el TC de 16 coronas (Siemens®, Alemania) hasta el año 2002. A partir de entonces, el Hospital adquirió un nuevo TC de 40 coronas (Philips®, Países Bajos).

En relación a las estrategias de cálculo, fue empleado el propio software del aparato de TC hasta el año 1998. En este año, fue introducido en el Centro una estación de planificación quirúrgica (Brainlab®, Alemania) junto con el *software* de planificación Target 1.19 (Brainlab®, Alemania).

#### **c) Período 2011 -2016.**

##### **- Instrumental quirúrgico.**

El instrumental estereotáctico que manejamos durante este período fueron el sistema estereotáctico de Leksell (Elekta Instruments®, Inc., Suecia) <sup>129</sup>, y una aguja esterotáctica tipo Sedan/Nashold (Elekta Instruments®, Inc., Suecia) <sup>175</sup>.

##### **- Aparataje de radiología y planificadores.**

En esta etapa, el Hospital contaba con un TC de 64 coronas (General Electrics®, USA) y una RMN de 3T (General Electrics®, USA).

La estación de trabajo del Servicio de Neurocirugía empleada fue la StealthStation® S7 (Medtronic, USA), con el programa de planificación Framelink (Medtronic®, USA).

En todos los casos de nuestra serie, se contó con la colaboración de los Servicios de Anestesiología y Anatomía Patológica. El proceder de estas especialidades y sus particularidades, serán detallados en el apartado de “Métodos”



**Tabla 2: Equipamiento principal de los distintos períodos metodológicos.**

	<b>Marco</b>	<b>Aguja</b>	<b>Rx</b>	<b>TC</b>	<b>RMN</b>	<b>Programa</b>
<b>1982-1991</b>	Todd-Wells	Backlund	C-Arm Angiografía	16 coronas (1985)	No	MS-DOS
<b>1991-1998</b>	CRW	Sedan - Nashold	No	16 coronas (1991-2001)	No	Software TC
<b>1998-2011</b>				40 coronas (2001-2011)		Target 1.19 (Brainlab®)
<b>2011-2016</b>	Leksell	Sedan - Nashold	No	64 coronas	3 Teslas	Framelink (Medtronic®)

## **3.2 MÉTODOS.**

### **3.2.1 Procedimientos quirúrgicos.**

#### **a) Criterios de inclusión y de exclusión.**

Los criterios de inclusión y exclusión considerados a la hora de establecer si un paciente era o no candidato a biopsia estereotáctica han venido dados, en toda nuestra serie, por los establecidos por Apuzzo en el año 1983 <sup>172</sup>, y que ya han sido convenientemente descritos en el capítulo 1.5 de la “Introducción” de este trabajo.

#### **b) Técnica quirúrgica.**

La metodología quirúrgica para el desarrollo de las biopsias estereotácticas fue adaptada en función del equipamiento disponible. En cambio, es importante mencionar que, en todos estos periodos, siempre se estableció como objetivo prioritario, el que las distintas estrategias para la obtención de tejido cumplieran con los principios de seguridad, precisión, reproducibilidad y coste eficiencia.

##### **- Período 1982 -1990.**

Esta primera etapa representa los inicios de la Neurocirugía Estereotáctica de la región de Castilla y León, siendo pioneros en este ámbito geográfico hasta bien entrado el s. XXI, momento en el que estas técnicas ya fueron desarrolladas por otros Servicios de Neurocirugía de esta Comunidad Autónoma.

Como apuntábamos anteriormente, la metodología quirúrgica, atravesó diferentes etapas, en función del equipamiento a nuestro alcance, y persiguiendo mejorar la exactitud de los cálculos. Los primeros casos de este período no contaron con la implicación del TC cerebral para la realización de la planificación, debido a la carencia de esta tecnología en el Hospital. De esta forma, los estudios angiográficos, con proyecciones estrictas AP y lateral, eran la base para el cálculo final de las coordenadas. Para ello, las placas angiográficas precisaban ser superpuestas, lo más exactamente posible, al estudio radiográfico en condiciones estereotácticas obtenido una vez ya en quirófano. En los comienzos, y hasta que pudo disponerse de un equipo radiográfico fijo en el quirófano, las proyecciones AP y lateral de dicho estudio eran obtenidas con sendos aparatos de Rayos X portátiles, que debían ser centrados en cada intervención. Para conseguir la máxima exactitud en este paso y, al mismo tiempo, calcular la magnificación, empleábamos diferentes referencias, que fueron variando en el tiempo. Inicialmente, la referencia empleada fue el eje clinoides anterior, eminencia occipital interna, mientras que, más tarde, se optó, con carácter temporal, por la implantación de referencias radioopacas que podían ser situadas, incluso, previamente a la realización de los estudios angiográficos. Éste fue el método más fiable, hasta que pudimos disponer de un equipo de TAC en el Hospital, hecho que aconteció en marzo de 1985.

A partir de entonces, la técnica quirúrgica comenzaba con la implantación de dos marcadores radiopacos, en concreto, dos esferas de 1 mm de diámetro, en la tabla externa del cráneo del paciente y en la línea media: una esfera a nivel frontal y otra esfera a nivel occipital. A continuación, se obtenía un estudio angiográfico, que además de aportarnos datos de localización y características del proceso patológico, nos ofrecía la máxima información sobre la vascularización intracraneal. Además, y en la mayor parte de los casos, fue obtenido un TC cerebral con contraste y cortes de 2 mm coaxiales a la línea inter-esferas o línea de referencia.

La presencia de los marcadores en la tabla externa del paciente permitía trasladar, de una forma muy simple, rápida y precisa, la información obtenida en las distintas pruebas de neuroimagen, por ejemplo, del TC a la arteriografía y viceversa, facilitándose así la instauración y posterior localización de la diana.

El punto, o puntos, a biopsiar, eran seleccionados sobre los cortes axiales del TC. La coordenada x venía dada, en el corte axial, por la distancia, en mm, entre la línea de referencia del corte correspondiente y la diana. La coordenada y correspondía, en el corte axial, a la distancia, en mm, entre la proyección de la diana sobre la línea de referencia y la esfera frontal u occipital (era seleccionada la más próxima al blanco marcado). Finalmente, la coordenada z era establecida midiendo la distancia vertical entre el corte axial en el que era establecido el blanco y el corte axial coplanar a ambas esferas.

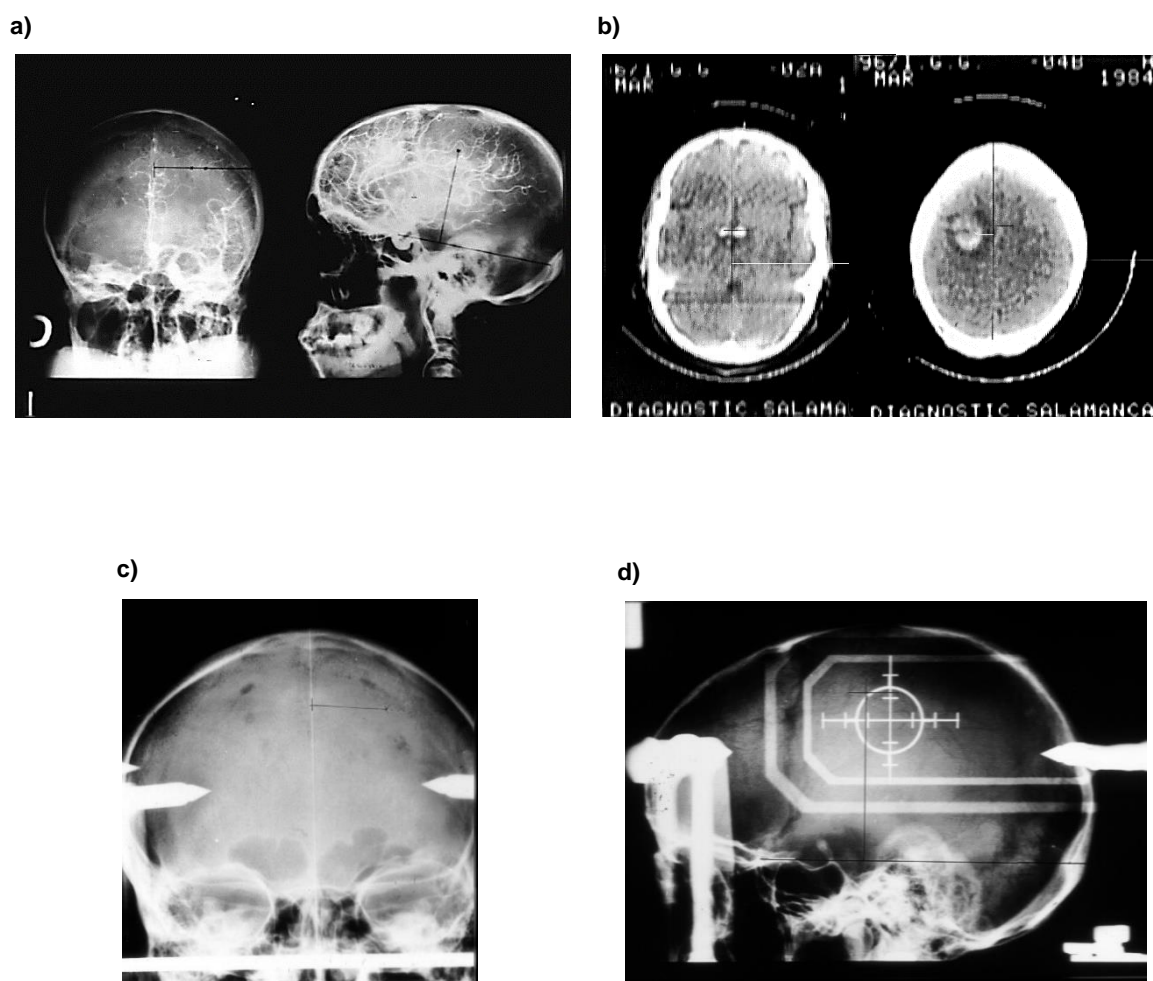
Debido a que la magnificación radiológica era conocida, y a que se contaba con los marcadores radiopacos, el target podía ser trasladado de forma sencilla a la arteriografía, posibilitándose la optimización o redefinición de éste, si se observaba la presencia de vasos que pudieran llegar a ocasionar complicaciones.

Una vez en quirófano y con el paciente en la guía estereotáctica Todd-Wells, con los tubos de Rayos X, se obtenían radiografías en condiciones estereotácticas sobre las que trasladar las coordenadas calculadas, y establecer una trayectoria idónea, trayectorias que, en su mayoría, fueron perpendiculares al plano sagital, desarrollando el procedimiento tal y como ha sido mencionado en el Capítulo 1.3 de la "Introducción" de este trabajo durante la descripción de los fundamentos de la guía estereotáctica Todd-Wells. Para simplificar las correcciones relacionadas con la magnificación radiológica y los cálculos de coordenadas, fue empleado un sencillo programa de ordenador de elaboración propia en MS- DOS (Figura 56).

Finalmente, un microtrépano de 2,5 mm de diámetro, permitía la introducción de la aguja de biopsia. En la totalidad de los casos de nuestra serie, la técnica biopsica consistió en obtener muestras a distintas profundidades de la trayectoria de la aguja a su paso por la región a biopsiar. En ocasiones, en cada nivel de profundidad elegido, se recogían diversas muestras cambiando la orientación del lado de apertura de la aguja. A continuación, la muestra era enviada al Servicio de Anatomía Patológica para su estudio intraoperatorio, en función de cuyos resultados nuevas muestras eran o no obtenidas, y estudio anatomopatológico definitivo.

Como peculiaridad en la metodología de este período, destaca el empleo, antes de llevar a cabo la biopsia, de una sonda de impedancia Radionics IM-1, de 1mm de diámetro, para la exploración sistemática de los perfiles de resistencia tisular a lo largo de la trayectoria seleccionada, con el fin de obtener datos sobre las características de los tejidos que, más tarde, serían atravesados por la aguja de biopsia en su trayectoria, así como para la posterior comparación de estos hallazgos con las imágenes del TC.

Tras el procedimiento quirúrgico, se solicitaban pruebas de neuroimagen de control postquirúrgico (TC cerebral) sólo si el paciente presentaba algún deterioro clínico.



**Fig. 56.** Planificación quirúrgica de biopsias estereotácticas en el primer período metodológico. a) Cálculos en angiografía. b) Cálculos en TC cerebral. c) Cálculos en radiografías sobre guía Todd- Wells. Cortesía: Prof. Javier Hernández Vicente

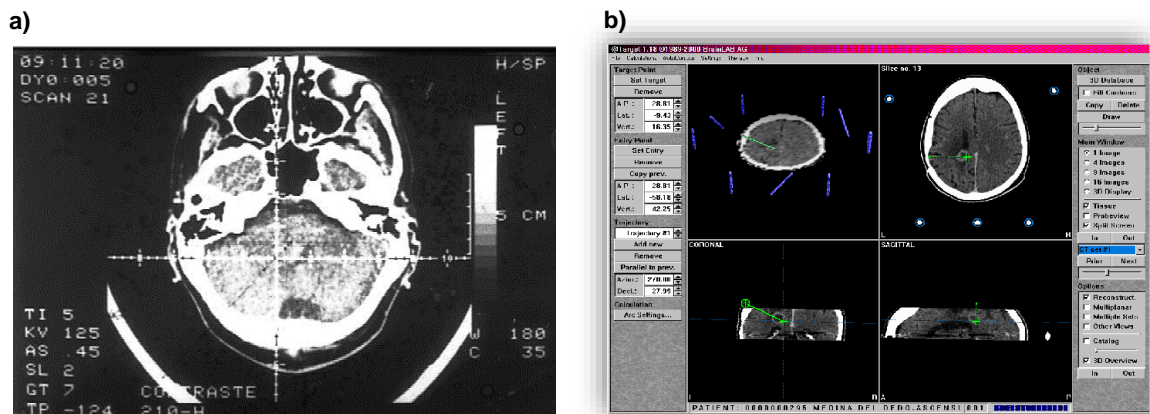
- Período 1991 - 2011.

Se trata del período con mayor duración de los tres que presentamos, en el que, como ya hemos mencionado previamente, el año 1998 supuso un punto de inflexión en la estrategia empleada para la planificación de las biopsias estereotácticas, al ser introducido en el Servicio el primer *software* de planificación, hecho que facilitó de manera muy relevante el desarrollo de estas técnicas.

El procedimiento se iniciaba con la implantación de la base del marco en quirófano empleando anestesia local (Bupivacaína al 0,25% con epinefrina). A continuación, el paciente era trasladado al Servicio de Radiología donde era obtenido un TC con contraste intravenoso y cortes de 1 mm en condiciones estereotácticas, mediante el localizador compatible con TC (TC de 16 coronas, desde 1991 a 2002; TC de 40 coronas, desde 2002 hasta 2011).

En relación a los métodos de planificación de la biopsia en esta etapa, pueden distinguirse dos. Hasta el año 1998, fueron empleadas algunas aplicaciones del *software* del propio aparato del TC para el cálculo de coordenadas,  $x$ ,  $y$ ,  $z$ , de la región a biopsiar. Dicho *software*, permitía activar un grid de coordenadas del aparato de tomografía, y centrarlo en el estudio, de forma que, tanto su eje de ordenadas, como su eje de abscisas, fueran coincidentes con las marcas fiduciales

generadas por el localizador del marco estereotáctico. A este plano, en el que se realizaba el primer corte del TC, le correspondía una coordenada  $z$ , de 0. Seguidamente, el estudio continuaba, hasta obtener todos los cortes de la zona a biopsiar que eran considerados necesarios. De esta manera, se lograba un conjunto de cortes totalmente coplanares al localizador de la guía. Una vez realizados estos pasos, el mismo *software*, permitía superimponer a cada corte axial del TC un eje de coordenadas que, centrado en el punto de interés, informaba de sus coordenadas  $x$  e  $y$ . La coordenada  $z$  era obtenida calculando la distancia, en vertical, entre el corte axial en el que la  $z = 0$ , y el corte axial en el que había sido establecido el objetivo. A partir del año 1998, y tras la adquisición del *software* de planificación, las imágenes del TC eran transmitidas por medio del sistema PACS hospitalario (*Picture Archiving and Communications System*) a la estación de trabajo del Servicio de Neurocirugía. En esta estación de planificación quirúrgica y empleando el *software* Target 1.19, eran establecidas las coordenadas ideales y, por primera vez, planificadas las trayectorias, para alcanzar el punto a biopsiar (Figura 57).

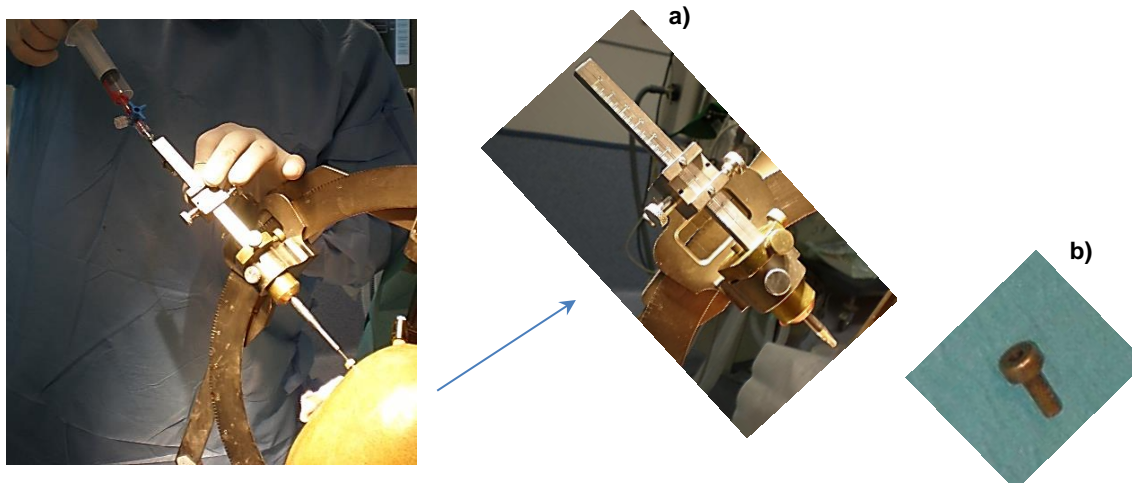


**Fig. 57.** Planificación quirúrgica de las coordenadas de las biopsias estereotácticas en el segundo período metodológico. a) Con *software* del aparato TC. b) Con el programa Target 1.19, (Brainlab®).

Cortesía: Prof. Javier Hernández Vicente.

En quirófano, y con las coordenadas obtenidas establecidas en el marco, se practicaba una pequeña incisión en la piel del punto de entrada, sobre el que era ajustado un cilindro hueco de cobre a modo de canal de trabajo, para facilitar el paso de un *drill* de 2,5 mm sin que se produjera el contacto de este instrumento con la piel del paciente en ningún caso. Tanto esta pieza, como el posicionador del instrumental en el arco y la regla de medida de profundidad fueron, de nuevo, diseñados, fabricados y/o adaptados al marco estereotáctico empleado en este período de forma artesanal. Finalmente, y tras la introducción de la aguja estereotáctica por el ya mencionado canal de trabajo, se obtenían cilindros de muestra según la técnica descrita en el período previo, para estudio anatomopatológico intraoperatorio y definitivo (Figura 58).

De igual forma que en el período anterior, sólo eran solicitados controles de imagen en el postoperatorio inmediato si, tras la biopsia, se producía un empeoramiento de la situación clínica del paciente.



**Fig. 58.** Biopsia estereotáctica con marco CRW. a) Detalle del posicionador del instrumental estereotáctico. b) Detalle de pieza diseñada para crear un canal de trabajo transcutáneo.  
Cortesía: Prof. Javier Hernández Vicente.

- Período 2011 - 2016.

Esta última etapa, corresponde al conjunto de biopsias estereotácticas realizadas en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario Son Espases.

El procedimiento comenzaba con la instauración de la base del marco estereotáctico, pero, a diferencia de las etapas anteriores, esta implantación se realizaba en la habitación del paciente, y habitualmente con anestesia tópica sobre piel (EMLA® 25mg/g + 25 mg/g; Lidocaína + Prilocaína) y anestesia local intradérmica (Lidocaína inyectable al 2%; Braun®) durante la implantación de los tornillos. A continuación, se obtenía el TC con contraste intravenoso y cortes de 1 mm, en condiciones estereotácticas, con el localizador compatible con TC, en el Servicio de Radiología, siendo transmitidas las imágenes mediante el sistema PACS a la estación de trabajo StealthStation® S7 del Servicio de Neurocirugía.

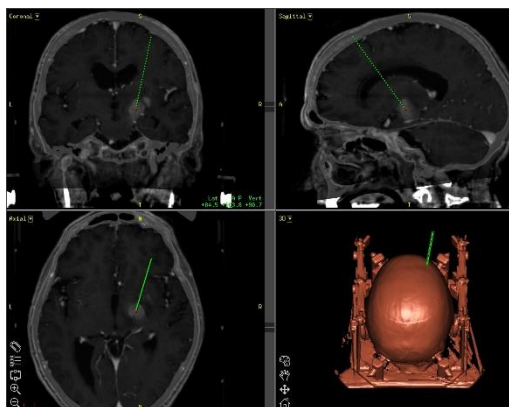
Mediante el programa de planificación Framelink, en general, se llevaba a cabo la fusión del TC en condiciones estereotácticas con secuencia de RMN de 3T, habitualmente T1 MPR con contraste (cortes de 1,5 mm), secuencia que había sido siempre obtenida en el Servicio de Radiología junto con el resto de secuencias de RMN y en días previos a la intervención, como parte del protocolo de estudio del paciente neuroquirúrgico. Empleando ambas pruebas, eran elegidas las coordenadas y trayectorias más apropiadas para alcanzar el objetivo de nuestra intervención.

En algunos casos durante este período, concretamente en pacientes con lesiones múltiples o con dudas relevantes en cuanto al diagnóstico diferencial en las pruebas de neuroimagen habituales, era realizado un PET-TC con colina o <sup>18</sup>Fluorodeoxiglucosa, <sup>18</sup>FDG, para localizar la lesión, o la región de la lesión, metabólicamente más activa y establecer sobre ella el target de la biopsia, y todo ello, mediante la fusión de este estudio con los ya mencionados anteriormente.

Una vez en quirófano, se establecían las coordenadas en el marco de Leksell y se practicaba un trépano de 14 mm con arreglo a éstas. La técnica de obtención de las muestras fue similar a la del resto de períodos ya descritos, con obtención de tejidos a diferentes profundidades y en distintas orientaciones en función de las características de la lesión.

Tras la adquisición del tejido cerebral, y previo al cierre quirúrgico, se realizó diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio en función del criterio del Neurocirujano (Figura 59).

A diferencia de los períodos anteriores, a las 24 h de la realización de la biopsia estereotáctica y de forma protocolaria, era realizado un TC cerebral.



**Fig. 59.** Planificación quirúrgica de biopsia estereotáctica con software Framelink (Medtronic®) tras fusión de TC en condiciones estereotácticas con RMN.

### c) Metodología anestésica.

Las técnicas anestésicas que se emplearon durante la intervención quirúrgica de la mayor parte de los casos de la serie fueron: la anestesia local del punto de entrada con entre 5 y 7 cc de bupivacaína al 0,25% con epinefrina, debido al comienzo de acción rápido (1 minuto) y la duración prolongada de este agente anestésico (entre 3 y 9 horas) <sup>308</sup>, junto con sedación ligera mediante los fármacos y dosis establecidos por el Servicio de Anestesiología.

Sólo, y excepcionalmente, en algunos casos pediátricos, en pacientes con alteración importante del estado mental y en ciertas localizaciones con vistas a minimizar posibles complicaciones, fue empleada anestesia general según las técnicas habituales del Servicio de Anestesiología de cada Centro.

## 3.2.2 Construcción de la base de datos.

Para la elaboración de la base de datos, se recogieron un total de 50 variables por cada caso referentes, de forma general, a las características del paciente, las peculiaridades anatómo-radiológicas de la lesión, la técnica quirúrgica, la orientación diagnóstico-terapéutica y el pronóstico. Sobre estas variables y, con métodos estadísticos, fueron obtenidas otras 33 variables más, necesarias para la consecución e interpretación de nuestros resultados.

A continuación, realizamos una enumeración de cada una de las variables recogidas, que hemos clasificado por subgrupos para facilitar su mención.

### a) Variables relacionadas con el paciente en el momento del ingreso.

Fueron obtenidas a partir de la revisión de los datos administrativos y las Historias Clínicas de ingreso de los pacientes.

- Variables demográficas:

1. Iniciales del paciente.
2. Número de Historia Clínica del Hospital.
3. Número de Historia Clínica del Servicio de Neurocirugía.
4. Fecha de ingreso.
5. Fecha de alta.
6. Sexo.
7. Edad.

- Variables clínicas:

8. Glasgow Come Scale (GCS) <sup>272</sup>.
9. Sintomatología principal referida por el paciente al ingreso.
10. Sintomatología secundaria referida por el paciente al ingreso.
11. Signos principales encontrados durante la exploración al ingreso.
12. Signos secundarios encontrados durante la exploración al ingreso.

**b) Variables relacionadas con la lesión cerebral.**

Fueron adquiridas a partir de la revisión de las pruebas de neuroimagen disponibles en cada período temporal (TC, RMN y PET-TC) y los informes del Servicio de Radiología.

- Variables anatómicas:

13. Lado en el que se encuentra la lesión.
14. Localización mayoritaria de la lesión en función de la fosa craneal.
15. Localización por extensión de la lesión en función de la fosa craneal.
16. Localización mayoritaria de la lesión en función de la región anatómica cerebral.
17. Localización por extensión de la lesión en función de la región anatómica cerebral.

- Variables radiológicas:

18. Densidad radiológica de la lesión.
19. Componente quístico.
20. Necrosis.
21. Edema peri-tumoral.
22. Efecto de masa.
23. Comportamiento tras la administración de contraste.
24. Hidrocefalia.
25. Diagnóstico de presunción emitido por el Neurocirujano.
26. Diagnóstico de presunción emitido por el Neurroradiólogo.

**c) Variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico.**

Se obtuvieron mediante la revisión de la historia clínica y hojas quirúrgicas de los respectivos Servicios de Neurocirugía.



- Variables preoperatorias:

- 27. Posibilidad de resección completa de la lesión.
- 28. Fecha de la biopsia.

- Variables intraoperatorias:

- 29. Técnica anestésica.
- 30. Sistemática de planificación y marco estereotáctico empleado.
- 31. Número de blancos.
- 32. Realización de biopsia intraoperatoria.
- 33. Diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio.
- 34. Complicaciones en el blanco.
- 35. Neurocirujano que realiza el procedimiento.

**d) Variables relacionadas con el diagnóstico, manejo terapéutico y pronóstico tras biopsia.**

Se adquirieron por medio de la revisión de la Historias Clínicas pertenecientes a los Servicios de Neurocirugía, Oncología, Radioterapia, Medicina Interna y Cuidados Paliativos.

- Variables diagnósticas:

- 36. Diagnóstico anatomopatológico definitivo.
- 37. Correspondencia entre diagnóstico de presunción emitido por el Neurocirujano y anatomopatológico definitivo.
- 38. Correspondencia entre diagnóstico de presunción emitido por el Neurorradiólogo y anatomopatológico definitivo.
- 39. Correspondencia entre diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio y anatomopatológico definitivo.
- 40. Biopsia no diagnóstica.
- 41. Razón por la que se produce una biopsia no diagnóstica.

- Variables terapéuticas:

- 42. Craneotomía en el paciente tras la biopsia estereotáctica.
- 43. Razón por la que se realiza la craneotomía.
- 44. Diagnóstico anatomopatológico definitivo tras la obtención de muestra mediante craneotomía.
- 45. Correspondencia entre diagnóstico anatomopatológico definitivo tras la biopsia estereotáctica y el diagnóstico anatomopatológico definitivo tras craneotomía.
- 46. Terapia adyuvante recibida por el paciente.

- Variables pronósticas:

- 47. Tiempo de estancia hospitalaria.
- 48. Calidad de vida del paciente al alta. Escala de Karnofski <sup>309</sup>.
- 49. Tiempo de supervivencia.
- 50. Peculiaridades del caso.

### 3.2.3 Evaluación histopatológica. Clasificación.

Tras la obtención de las muestras de tejido como se ha descrito previamente, un total de entre 3 y 5 cilindros de aproximadamente 10 mm de longitud y 2 mm de diámetro, estos eran enviados al Servicio de Anatomía Patológica para su estudio tanto intraoperatorio como histopatológico definitivo (Figura 60).

La valoración anatomopatológica intraoperatoria se realizó sobre frotis del tejido, cuya técnica de adquisición ya ha sido detallada en el Capítulo 1.5 de la “Introducción” de este trabajo. Si no se evidenciaba tejido lesionado, eran obtenidas muestras adicionales siguiendo la planificación inicial. Si con esto aún no era suficiente, se empleaban otros blancos que habían sido previamente calculados junto con el blanco inicial.

La evaluación histopatológica definitiva se realizó mediante técnicas de tinción, técnicas inmuno- histo-químicas y técnicas moleculares aplicadas sobre el material, según el criterio del Neuropatólogo, y de acuerdo a los protocolos de procesamiento de tejido cerebral propios de cada Servicio de Anatomía Patológica.

De forma general, el procesamiento definitivo de una muestra de tejido cerebral consta de las siguientes etapas <sup>178</sup>.

- Inclusión en formaldehído: las muestras obtenidas en quirófano que se reciben en los Servicios de Anatomía Patológica y que no requieren de manejo intraoperatorio, son inmediatamente incluidos en formaldehído al 4%, en una relación de 3 a 1. Las muestras pasan 24 horas en este compuesto antes de continuar con su procesamiento. Este paso es vital para la buena fijación de la muestra, ya que el formol penetra en los tejidos con una proporción de 1cm a la hora.
- Inclusión en bloques: una vez transcurrido el tiempo adecuado para su fijación, el material es incluido en bloques adecuadamente identificados con el número de biopsia del caso, asegurando así la buena trazabilidad de la muestra.
- Inclusión en parafina: a continuación, los bloques con la muestra son incluidos en un dispositivo denominado procesador, donde el tejido pasará por diferentes etapas durante, aproximadamente, 15 horas. En un primer tiempo, el tejido se pone en contacto con formaldehído al 4%. Seguidamente es impregnado con alcohol de 70°. Desde aquí, se llevan a cabo tres lavados con etanol, y otros tres lavados con isopropanolol, para, finalmente, acabar en parafina líquida. Cuando el tiempo en el procesador llega a su fin, la parafina líquida con los bloques, son colocados en las denominadas placas de inclusión, donde se realizarán los moldes de parafina. Estos, al enfriarse, se solidifican y dejan la muestra preservada en parafina sólida. De esta manera, la muestra está lista para ser utilizada y, más adelante, almacenada.
- Realización de cortes y montaje sobre portaobjetos: una vez obtenido el bloque de parafina, se realizan los cortes. En esta ocasión, son empleados los criotomos, aparatos que realizan cortes del bloque de parafina a 3 micrómetros. Los cortes de parafina son volcados a un baño de agua destilada a 60°C aproximadamente, donde con un portaobjetos, se recoge.
- Tinción y otras técnicas: habiendo situado el corte del tejido sobre el portaobjetos, la construcción se deja secar durante una hora aproximadamente y, a continuación, se

introduce, para su tinción, en máquinas tipo Symphony® o similar. En ella, los portaobjetos con el tejido pasan por un proceso de desparafinado por calor, tinción y montaje, que dura, aproximadamente, 40 minutos. Una vez finalizado este proceso, se obtienen los portaobjetos con el tejido teñido mediante hematoxilina y eosina, en condiciones óptimas para su estudio al microscopio.

Una vez observado en el microscopio óptico la biopsia con la tinción de hematoxilina y eosina, si se requiere, se realizarán técnicas inmuno-histoquímicas y moleculares, en función de lo solicitado por el especialista en Anatomía Patológica.

En las biopsias de tumores cerebrales, las técnicas de inmuno-histoquímicas más habituales son el p53, INI1, IDH1, GFAP, EMA, ki67, PHH-histona y ATRX. En cuanto a los estudios moleculares son realizados mediante FISH, como en el caso del cromosoma 1p 19 q entre otros.



**Fig. 60.** Cilindros de tejido cerebral.

Empleamos la Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central de la OMS correspondiente al año 2007 <sup>310</sup> para la recogida, en nuestra base de datos, de todas aquellas variables relacionadas con el diagnóstico radiológico y el resultado anatomopatológico. Esta clasificación puede encontrarse en el Anexo II de ese trabajo.

La reciente publicación por parte la OMS, en Junio del año 2016, de una nueva Clasificación de Tumores del Sistema Nervioso Central <sup>311</sup>, en la que, además de criterios histológicos se tienen en cuenta parámetros moleculares para definir la mayoría de las entidades tumorales, no ha sido tenida en cuenta en este trabajo debido al período temporal en el que se desarrollaron los procedimientos estereotácticos reflejados en esta Tesis.

En el caso de que las biopsias fueran informadas como no diagnósticas, éstas se clasificaron a su vez, siguiendo criterios establecidos en la literatura <sup>312</sup>, como: biopsias inconclusas o biopsias negativas. Las biopsias inconclusas fueron aquellas en las que la muestra contenía tejido representativo de la lesión, pero no se pudo alcanzar un diagnóstico definitivo, por ejemplo, presencia de células malignas indiferenciadas que no permiten identificar el tumor del que forman parte, o muestras de procesos inflamatorios en las que se observan los hallazgos histológicos propios de la inflamación, pero en las que no puede ser identificado el agente etiológico a pesar de las diferentes tinciones y estudios microbiológicos. Las biopsias negativas fueron aquellas en las que el material obtenido no servía para determinar la naturaleza de la lesión, mostrando habitualmente cerebro normal, necrosis, gliosis o material calcificado.

### 3.2.4 Estudio estadístico descriptivo y analítico.

El análisis estadístico de este trabajo fue realizado con SPSS 23.0.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Por un lado, se llevó a cabo un completo estudio estadístico descriptivo con el objeto de organizar, resumir y comunicar los datos, y, por otro, se desarrolló un detallado estudio estadístico analítico de nuestra base de datos para tratar de establecer relaciones de asociación o de causalidad entre las variables.

En relación al estudio estadístico descriptivo, fueron manejadas variables tanto cuantitativas como cualitativas.

Todas las variables cuantitativas fueron continuas y su representación gráfica, para facilitar su análisis visual, fue elaborada mediante histogramas.

A nivel de las variables cualitativas, manejamos dos subtipos, cualitativa nominal dicotómica y cualitativa nominal no dicotómica. La representación gráfica fue confeccionada con diagramas sectoriales o diagramas de rectángulos, en función del número de etiquetas que se hubieran atribuido a la variable.

Los programas informáticos empleados para la representación gráfica fueron, mayoritariamente, el Microsoft® Word Office 2016 (Microsoft® Center, Redmon, Seattle, USA) y el ya mencionado SPSS 23.0.0

Con respecto al estudio estadístico analítico, se emplearon test paramétricos para variables independientes. Más concretamente:

- a) Test de  $\chi^2$ : con corrección mediante el test exacto de Fisher cuando fue necesario, para el estudio de relación entre variables cualitativas.
- b) Test de T- Student: para el estudio de relación entre variables cualitativas dicotómicas y variables cuantitativas.
- c) Test de Anova: junto con test de Bonferroni, para los estudios de relación entre variables cualitativas de más de 2 categorías y variables cuantitativas.
- d) Regresión logística binaria: para tratar de realizar predicciones sobre el resultado de variables categóricas o dependientes en función de variables predictoras o independientes.

Con frecuencia, fue empleada la estrategia estadística de la agrupación en dos o dicotomización, aplicada a las distintas etiquetas dentro de una misma variable, con objeto de facilitar la interpretación analítica de los resultados, y adecuarlos lo más fielmente a la práctica y vocabulario clínico habitual.

Los resultados fueron considerados estadísticamente significativos si  $p < 0.05$ .

El estudio estadístico contó, inicialmente, con los consejos y supervisión del Departamento de Estadística y Epidemiología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid para, posteriormente, ser desarrollado en su totalidad por el autor de esta Tesis.

## **RESULTADOS**

## A. RESULTADOS I

A continuación, se presentan los resultados tras el análisis de los datos obtenidos sobre nuestra serie de 407 pacientes. Con efectos organizativos y para facilitar su interpretación, debido al gran volumen de datos manejados, diferenciaremos dos grandes apartados con sus correspondientes subapartados, a saber: estudio estadístico descriptivo y estudio estadístico analítico.

### 4.1 Estudio estadístico descriptivo.

Por medio del análisis descriptivo, ofrecemos una visión muy detallada de las variables sobre las que hemos construido este trabajo, según el esquema mostrado en el apartado “Materiales”. En cada uno de los ítems presentaremos, de manera sistemática, por un lado, el resultado alcanzado en cada variable de forma global, es decir, en relación a los 407 pacientes, y por otro, los resultados obtenidos en la misma variable, pero en función de los tres períodos metodológicos descritos previamente, con el objeto de porminorizar ciertos aspectos que, más tarde, serán convenientemente reflejados y comentados en la “Discusión”. Los períodos serán nominados como: I Período (entre 1982 y 1990), II Período (entre 1991 y 2011) y III Período (entre 2011 y 2016).

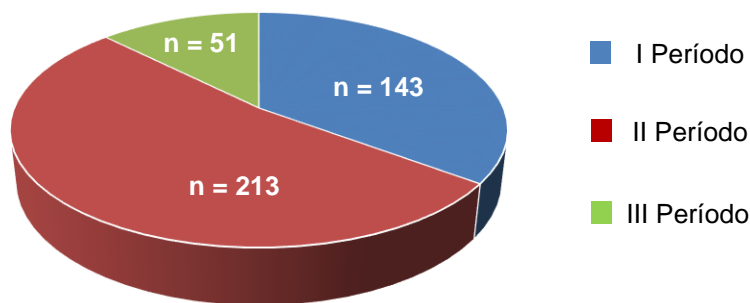
#### 4.1.1 Tamaño muestral.

- Tamaño muestral total.

Como ya ha sido mencionado en el apartado “Materiales” de nuestro trabajo, el número total de casos analizados ha sido de 407 biopsias estereotácticas ( $n = 407$ ).

- Tamaño muestral por períodos.

El número de casos intervenidos en el I Período fueron  $n = 143$  (35,2%), en el II Período  $n = 213$  (52,3%), mientras que en el III Período  $n = 51$  (12,5%). De esta manera y, como puede apreciarse, es en el II Período metodológico en el que se realiza más de la mitad del número de procedimientos estereotácticos de nuestra serie (Gráfico 4).



**Gráfico 4.** Diagrama sectorial que muestra la distribución de los procedimientos estereotácticos en función del período metodológico.

## 4.1.2 Características de los pacientes en el momento del ingreso.

### 4.1.2.1 Características demográficas de los pacientes.

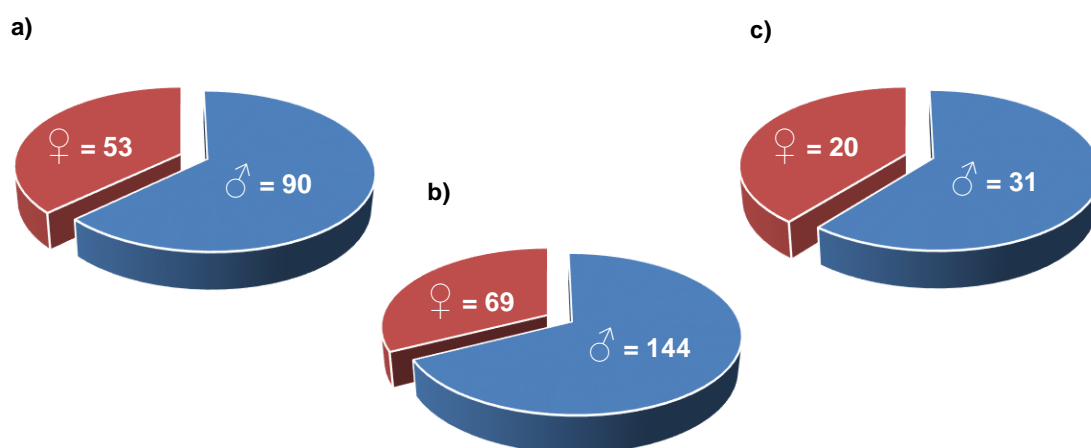
#### a) Sexo.

- Distribución de sexos en la serie.

Tal y como se detalló en “Materiales y Métodos”, en nuestra serie, hay una preeminencia de varones, frente a las mujeres.

- Distribución de sexos por períodos metodológicos.

El género predominante en todos los períodos fue el masculino, con una distribución, en el I Período, de 90 (62,9%) varones frente a 53 (37,1%) mujeres y un ratio de 1,7:1; en el II Período con 144 (67,6%) varones, 69 (32,4%) mujeres y un ratio de 2,1:1; y en el III Período, y último, de 31 (60,8%) varones frente a 20 (39,2%) mujeres, con su correspondiente ratio de 1,5:1 (Gráficos 5, 6, 7).



**Gráficos 5, 6, 7.** Diagrama sectorial que muestra la distribución por sexos según el período metodológico.  
a) I Período. b) II Período. c) III Período.

#### b) Edad.

- Datos de edad de la serie.

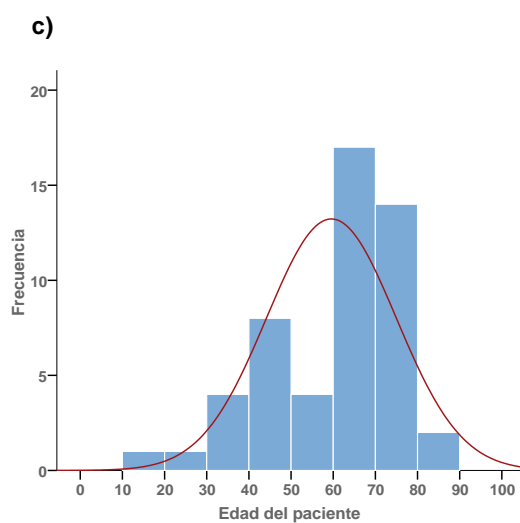
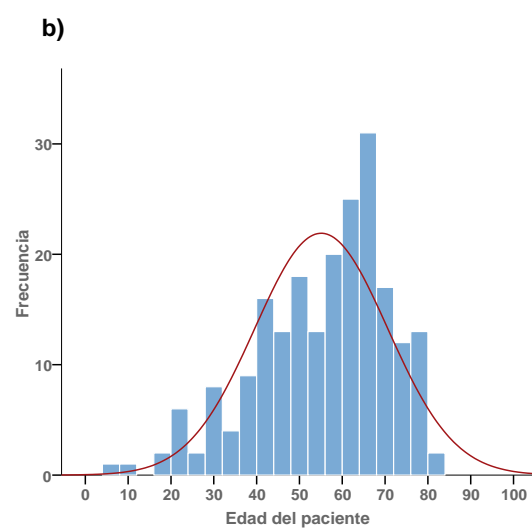
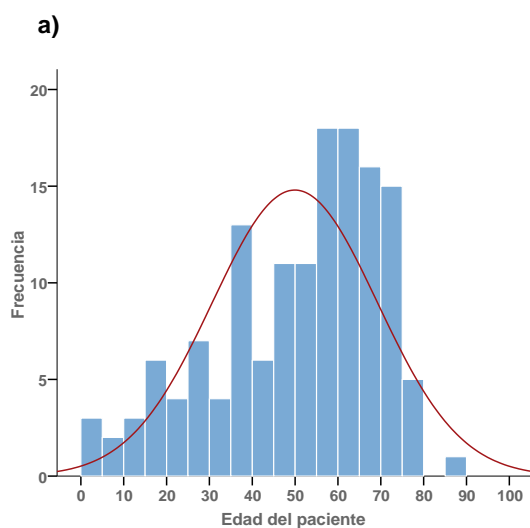
Al igual que en el apartado previo, tanto las medidas de tendencia central, como las medidas de variabilidad de la serie, ya han sido mencionadas en nuestros “Materiales y Métodos”.

- Datos de edad por períodos metodológicos.

En los distintos períodos metodológicos, las medidas de localización y de dispersión en relación a la variable “Edad”, se muestran a continuación (Tabla 3) (Gráficos 8, 9 y 10):

**Tabla 3. Síntesis de datos, variable “Edad”, en el I, II y III Período metodológico.**

<b>Años</b>	$\bar{x}$	<b>Mediana</b>	<b>Moda</b>	$\delta^2$	$\delta$	<b>Rango</b>
<b>I Período</b>	49,9	55	63	371,5	19,3	3 – 86
<b>II Período</b>	55,1	58	67	240,7	15,5	4 – 82
<b>III Período</b>	59,6	64	69	236,6	15,4	15 – 81



**Gráficos 8, 9, 10.** Histograma de la variable cuantitativa continua “Edad” y representación de la distribución normal por períodos. a) I Período. b) II Período. c) III Período.



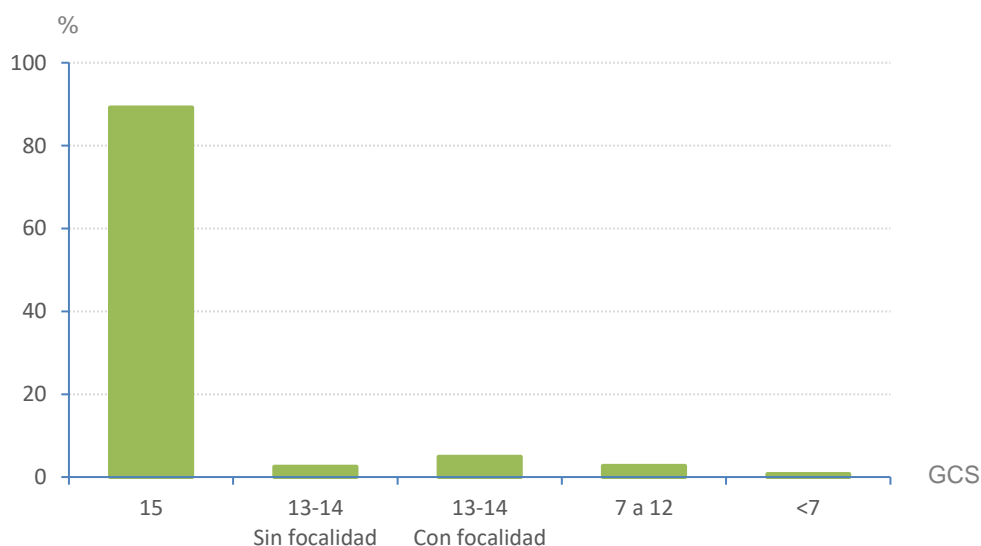
#### 4.1.2.2 Características clínicas de los pacientes al ingreso.

Presentamos, a continuación, los hallazgos encontrados en cada caso tras la realización de la historia clínica y la exploración del paciente al ingreso. Para ello, fue empleada la variable cualitativa ordinal “*Glasgow Come Scale*”<sup>272</sup> y las variables cualitativas nominales no dicotómicas: “Síntomatología principal referida por el paciente al ingreso”, “Síntomatología secundaria referida por el paciente al ingreso”, “Signos principales encontrados durante la exploración al ingreso”, y “Signos secundarios encontrados durante la exploración al ingreso”.

##### a) Escala de coma de Glasgow.

- Escala de coma de Glasgow en la serie.

A la exploración de los pacientes, fue apreciado un GCS de 15 en la mayoría de los casos 363 (89,2%); de 13 – 14 sin focalidad neurológica en 10 (2,5%); de 13 – 14 con focalidad neurológica en 20 (4,9%); un GCS entre 7 y 12 en 11 (2,7%) y, finalmente, y de forma excepcional, un GCS < 7 en 3 (0,7%) (Gráfico 11).



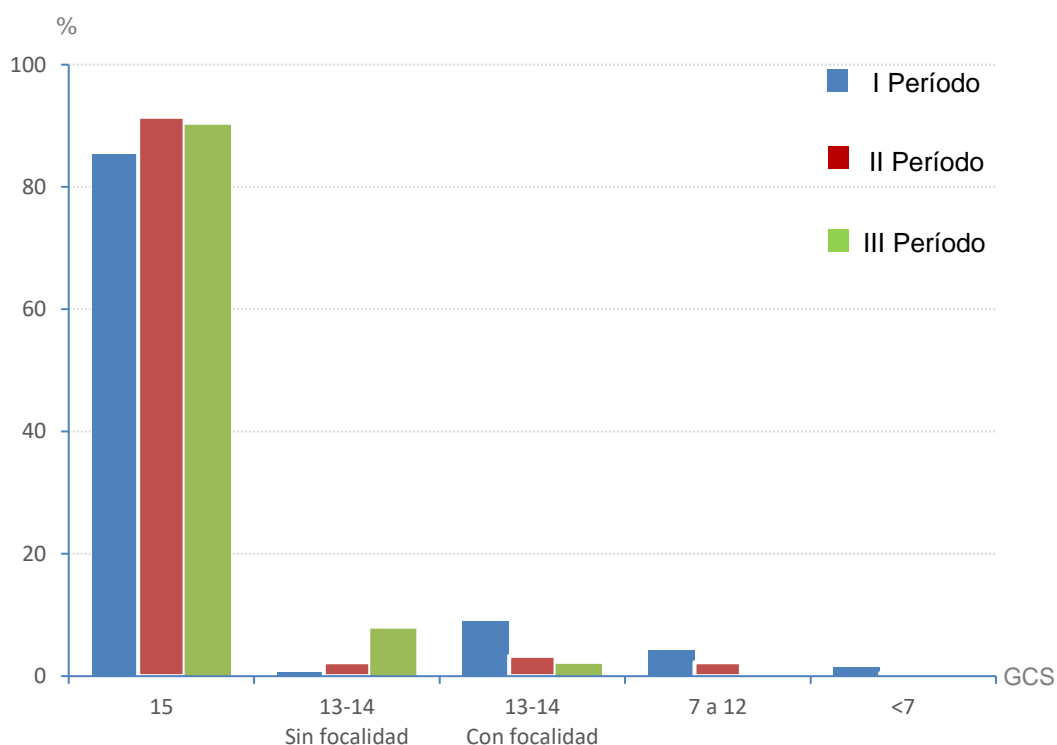
**Gráfico 11.** Diagrama de barras. Distribución de la GCS de los pacientes de la serie.

- Escala de coma de Glasgow por períodos metodológicos.

Un GCS de 15 puntos, fue el principalmente observado en los pacientes en el momento del ingreso, en los tres períodos metodológicos. La totalidad de los resultados descriptivos en la exploración de los casos en relación a la variable “Escala de Glasgow” son (Tabla 4) (Gráfico 12):

**Tabla 4. Frecuencias, variable GCS, en el I, II y III Período metodológico.**

GCS n (%)	15	13 – 14 Sin focalidad	13 – 14 Con focalidad	7 - 12	<7
<b>I Período</b>	122 (85,3%)	1 (0,7%)	12 (8,9%)	6 (4,2%)	2 (1,4%)
<b>II Período</b>	195 (91,5%)	5 (2,3%)	7 (3,3%)	5 (2,3%)	1 (0,5%)
<b>III Período</b>	46 (90,2%)	4 (7,8%)	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)



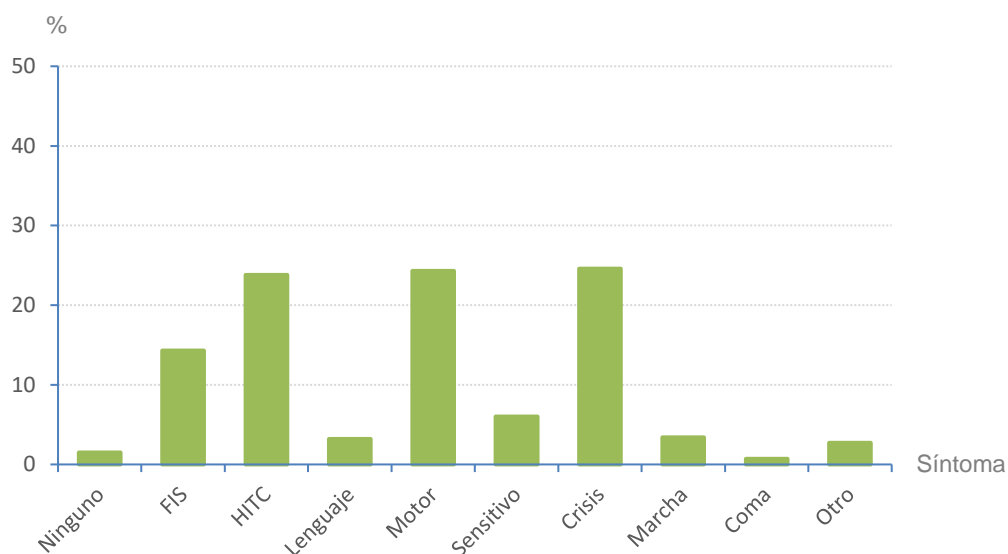
**Gráfico 12.** Diagrama de barras. Distribución de la GCS de los pacientes según el período.

#### **b) Sintomatología principal y secundaria referida por el paciente.**

La sintomatología principal y secundaria referida por el paciente o sus acompañantes durante la anamnesis en los Servicios de Urgencias, fue etiquetada por medio de 10 valores que se corresponden con: a) Ninguna sintomatología, b) Alteración en las funciones intelectuales superiores (FIS), c) Síntomas de hipertensión intracraneal (HTIC), d) Alteraciones del lenguaje, e) Alteraciones motoras, f) Alteraciones sensitivas, g) Crisis comiciales, f) Alteraciones de la marcha, g) Coma (GCS < 7) y h) Otro.

- Sintomatología principal y secundaria en la serie.

La sintomatología clínica principal que motivó el ingreso de los pacientes en el Servicio de Neurocirugía, fueron las crisis comiciales (24,6%), seguidas de las alteraciones motoras (24,3%), los síntomas de hipertensión intracraneal (23,8%), y la alteración de las funciones intelectuales superiores (14,3%). En cambio, la ausencia de sintomatología (1,5%), las alteraciones en el lenguaje (3,2%), las alteraciones en la marcha (3,4%), la situación de coma (0,7%), o la visita a urgencias por otras alteraciones no neurológicas (2,7%), fueron razones que motivaron el ingreso con menos frecuencia (Gráfico 13).



**Gráfico 13.** Diagrama de barras que representa la sintomatología principal, al ingreso, de los pacientes en la serie.

En cuanto a los síntomas referidos como secundarios durante la Historia Clínica, destaca que, en más de la mitad de las ocasiones, (52,6%), los pacientes no manifestaron ninguna otra sintomatología distinta a la principal. Entre los que sí lo hicieron, prevalecen como síntomas acompañantes al principal, las alteraciones en las funciones intelectuales superiores (11,1%), las alteraciones motoras (10,1%), y las alteraciones en el lenguaje (7,1%). Mientras, las alteraciones sensitivas (89,2%), las crisis comiciales (6,1%), los síntomas de hipertensión intracraneal (5,9%), las alteraciones en la marcha (2,2%), u otros problemas no neurológicos (1,7%), fueron quejas minoritarias.

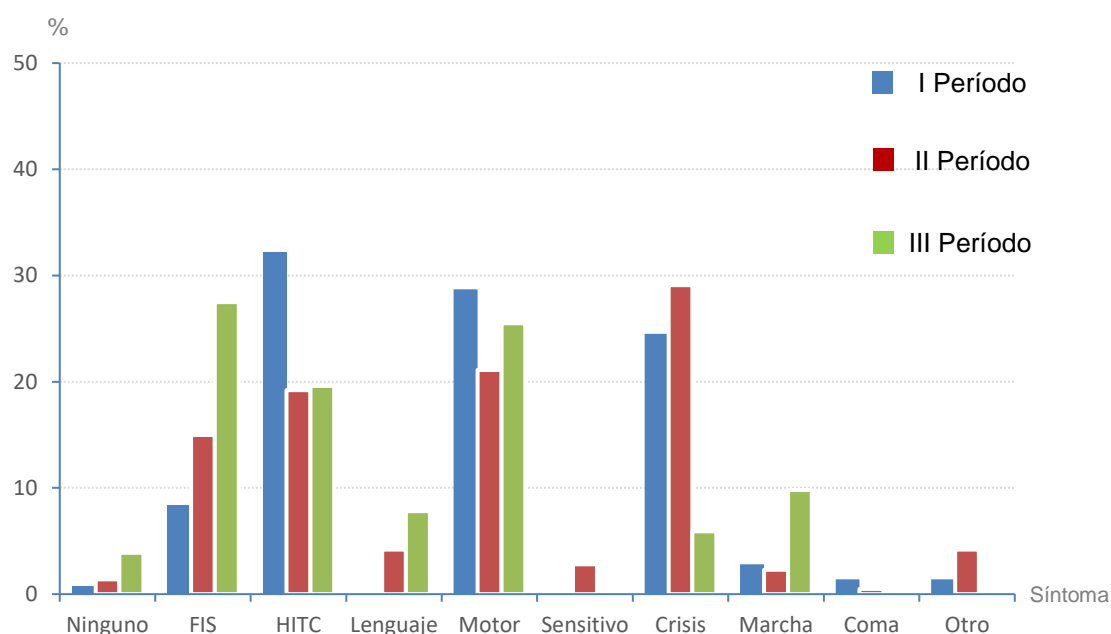
- Sintomatología principal y secundaria según el período metodológico.

A diferencia de los resultados obtenidos de forma global tras el estudio de la serie, en el caso de la sintomatología principal referida por el paciente en los distintos períodos metodológicos encontramos que, en el I Período, los síntomas de hipertensión intracraneal (32,2%), y en el III Período, las alteraciones en las funciones intelectuales superiores (27,5%), fueron los síntomas más habituales. En el II Período y, como en el conjunto de la serie, las crisis comiciales (29,1%), destacaron en frecuencia.

Los resultados pormenorizados relacionados con la variable “Sintomatología principal”, se muestran a continuación (Tabla 5) (Gráfico 14):

**Tabla 5.** Frecuencias, variable “Sintomatología principal”, en el I, II y III Período metodológico.

<b>Sintomatología</b>	<b>I Período n (%)</b>	<b>II Período n (%)</b>	<b>III Período n (%)</b>
<b>Ninguna</b>	1 (0,37%)	3 (1,4%)	2 (3,9%)
<b>FIS</b>	12 (8,4%)	32 (15%)	14 (27,5%)
<b>HTIC</b>	46 (32,2%)	41 (19,2%)	10 (19,6%)
<b>Lenguaje</b>	0 (0%)	9 (4,2%)	4 (7,8%)
<b>Motor</b>	41 (28,7%)	45 (21,1%)	13 (25,5%)
<b>Sensitivo</b>	0 (0%)	6 (2,8%)	0 (0%)
<b>Crisis</b>	35 (24,5%)	62 (29,1%)	3 (5,9%)
<b>Marcha</b>	4 (2,8%)	5 (2,3%)	5 (9,8%)
<b>Coma</b>	2 (1,4%)	1 (0,5%)	0 (0%)
<b>Otro</b>	2 (1,4%)	9 (4,2%)	0 (0%)



**Gráficos 14.** Diagrama de barras que representa la sintomatología principal, al ingreso, de los pacientes en función del período metodológico.

Con respecto a la sintomatología secundaria, y, de forma similar a los datos encontrados en relación a esta variable en la serie, se observa que, la ausencia de otra sintomatología que acompañara a la principal, fue la situación más habitual en todos los períodos metodológicos. Los resultados referidos de forma detallada, relacionados con la variable “Sintomatología secundaria”, se muestran a continuación (Tabla 6):

**Tabla 6.** Frecuencias, variable “Sintomatología secundaria”, en el I, II y III Período metodológico.

Sintomatología	I Período n (%)	II Período n (%)	III Período n (%)
Ninguna	63 (44,1%)	124 (58,2%)	27 (52,9%)
FIS	23 (16,1%)	21 (9,9%)	1 (2%)
HTIC	5 (3,5%)	12 (5,6%)	7 (13,7%)
Lenguaje	10 (7%)	13 (6,1%)	6 (11,8%)

<b>Motor</b>	16 (11,2%)	21 (9,9%)	4 (7,8%)
<b>Sensitivo</b>	4 (2,8%)	5 (2,3%)	4 (7,8%)
<b>Crisis</b>	11 (7,7%)	13 (6,1%)	1 (2%)
<b>Marcha</b>	0 (0%)	2 (0,9%)	1 (2%)
<b>Coma</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Otro</b>	5 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)

### c) Signos principales y secundarios encontrados a la exploración.

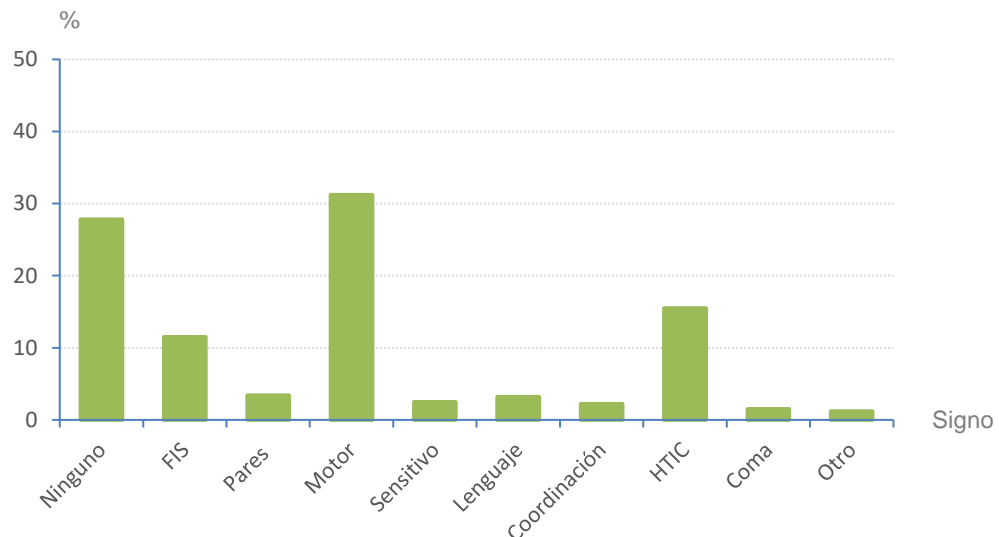
Los signos principales y secundarios registrados en la Historia Clínica, tras la exploración del paciente a su llegada al Centro hospitalario, fueron etiquetados de forma similar a la sintomatología y siguiendo los principios fundamentales de la exploración neurológica clínica práctica <sup>313</sup>, mediante el empleo de 10 valores que se identifican como: a) Ninguna focalidad, b) Alteración en las funciones intelectuales superiores (FIS), c) Alteración de pares craneales, d) Signos motores, e) Signos sensitivos, f) Alteraciones del lenguaje, g) Alteraciones de la coordinación, h) Signos de hipertensión intracraneal (HTIC), i) Coma (GCS < 7) y j) Otro.

- Signos principales y secundarios en la serie.

Los hallazgos más llamativos, o principales, que fueron encontrados a la exploración de los pacientes en los Servicios de Urgencias por el especialista en Neurocirugía, fueron los signos motores (31,2%), seguidos de la ausencia de signos a la exploración (27,8%), los signos de hipertensión intracraneal a la exploración del fondo de ojo (16,2%), y la alteración de las funciones intelectuales superiores (11,5%). Por otra parte, las alteraciones en los pares craneales (3,4%), las alteraciones del lenguaje (3,2%), los signos sensitivos (2,5%), las alteraciones en la coordinación (2,2%), la situación de coma (0,7%) o la visita a urgencias por otras alteraciones no neurológicas (1,2%), fueron hallazgos encontrados a la exploración con menor frecuencia (Gráfico 15).

En cuanto a los signos menos llamativos, o secundarios, que fueron referidos en la Historia Clínica tras la exploración de los casos, encontramos que, en la mayor parte de los pacientes, no fue registrada ninguna otra clínica, tras su exploración, distinta de la principal (71,3%). En cambio, en aquellos pacientes entre los que sí fueron objetivadas otras alteraciones neurológicas, destacan como hallazgos más frecuentes los signos motores (8,4%), las alteraciones en las funciones intelectuales superiores (4,7%), las alteraciones en el lenguaje

(4,4%), y las alteraciones en los pares craneales y los signos sensitivos (ambos 3,7%). Las alteraciones en la coordinación (2%), los signos de hipertensión intracraneal (1%), y otros problemas no neurológicos (1%), fueron signos secundarios muy poco frecuentes.



**Gráficos 15.** Diagrama de barras que muestra los signos principales a la exploración de los pacientes.

#### - Signos principales y secundarios según el período metodológico

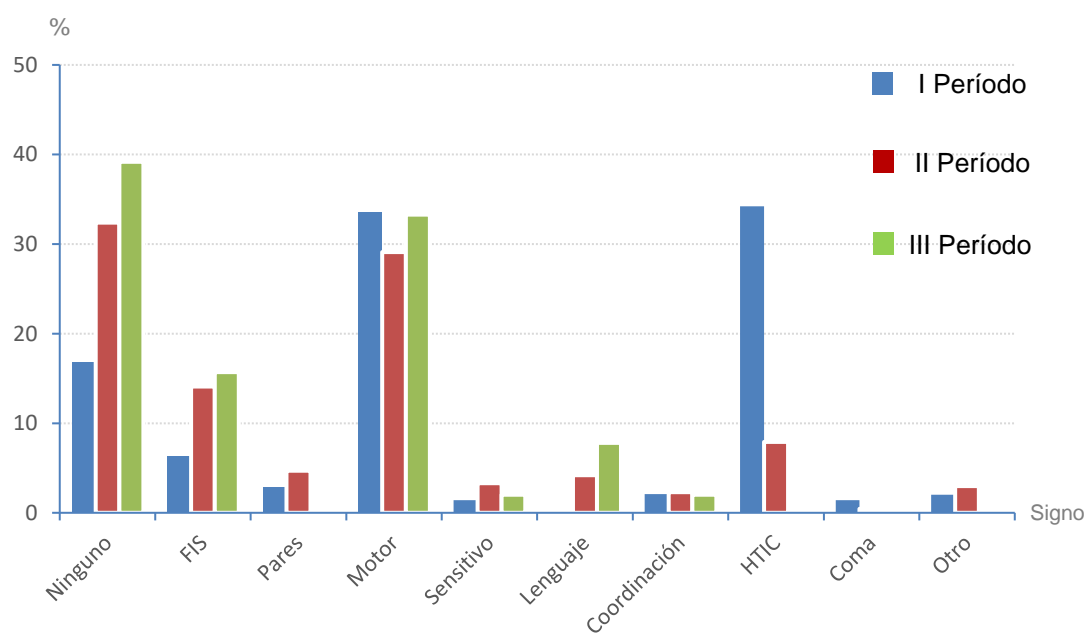
El estudio de los resultados de la variable “Signos principales” según el período metodológico, muestra diferencias, como ya ocurriera con la sintomatología, con los resultados obtenidos tras el análisis general de la serie. De esta manera, y al igual que en la serie, mientras que en el I Período destacan como signos principales a la exploración en urgencias, los signos motores (33,6%), la ausencia de hallazgos tras la exploración, es la situación más frecuente tanto en el II Período (32,4%), como en el III Período (39,2%).

Todos los resultados relacionados con esta variable, se muestran a continuación (Tabla 7) (Gráficos 16):

**Tabla 7.** Frecuencias, variable “Signos principales”, en el I, II y III Período metodológico.

Signos	I Período n (%)	II Período n (%)	III Período n (%)
Ninguno	24 (16,8%)	69 (32,4%)	20 (39,2%)
FIS	9 (6,3%)	30 (14,1%)	8 (15,7%)

<b>Pares</b>	4 (2,8%)	10 (4,7%)	0 (0%)
<b>Motor</b>	48 (33,6 %)	62 (29,1%)	17 (33,3%)
<b>Sensitivo</b>	2 (1,4%)	7 (3,3%)	1 (2%)
<b>Lenguaje</b>	0 (0%)	9 (4,2%)	4 (7,8%)
<b>Coordinación</b>	3 (2,1%)	5 (2,3%)	1 (2%)
<b>HTIC</b>	49 (34,2%)	17 (7,9%)	0 (0%)
<b>Coma</b>	2 (1,4%)	1 (0,4%)	0 (0%)
<b>Otro</b>	2 (1,4%)	3 (1,4%)	0 (0%)



**Gráficos 16.** Diagrama de barras que representa los signos principales a la exploración de los pacientes, en función del período metodológico.



Si ahora nos centramos en los signos secundarios referidos en la Historia Clínica tras la exploración de cada paciente, al igual que en el conjunto de la serie, la ausencia de otros signos distintos al principal, fue la situación más habitualmente encontrada.

El análisis de los resultados en relación a la variable “Signos secundarios”, se muestran a continuación (Tabla 8):

**Tabla 8.** Frecuencias, variable “Signos secundarios”, en el I, II y III Período metodológico.

<b>Signos</b>	<b>I Período n (%)</b>	<b>II Período n (%)</b>	<b>III Período n (%)</b>
<b>Ninguna</b>	87 (60,8%)	159 (74,6%)	44 (86,3%)
<b>FIS</b>	11 (7,7 %)	7 (3,3%)	1 (2 %)
<b>Pares</b>	4 (2,8%)	11 (5,2%)	0 (0%)
<b>Motor</b>	20 (14%)	12 (5,6%)	2 (3,9%)
<b>Sensitivo</b>	8 (5,6%)	5 (2,3%)	2 (3,9%)
<b>Lenguaje</b>	8 (5,6 %)	8 (3,8%)	2 (3,9%)
<b>Coordinación</b>	2 (1,4%)	6 (2,8%)	0 (0%)
<b>HTIC</b>	2 (1,4 %)	2 (0,9%)	0 (0%)
<b>Coma</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Otro</b>	1 (0,7%)	3 (1,4%)	0 (0 %)

### 4.1.3 Características de la lesión cerebral.

#### 4.1.3.1 Características anatómicas de la lesión cerebral.

Recogemos, a continuación, los resultados descriptivos obtenidos en variables cualitativas no dicotómicas, adquiridas a partir del estudio de las pruebas de neuroimagen (TC, RMN y PET-TC), relacionadas, todas ellas, con aspectos anatómicos de la lesión cerebral.

##### a) Lateralidad de la lesión cerebral.

Las etiquetas que fueron empleadas para el estudio de esta variable fueron cuatro, diferenciándose entre: a) Lado derecho, b) Lado izquierdo, c) Línea media y d) Bilateral.

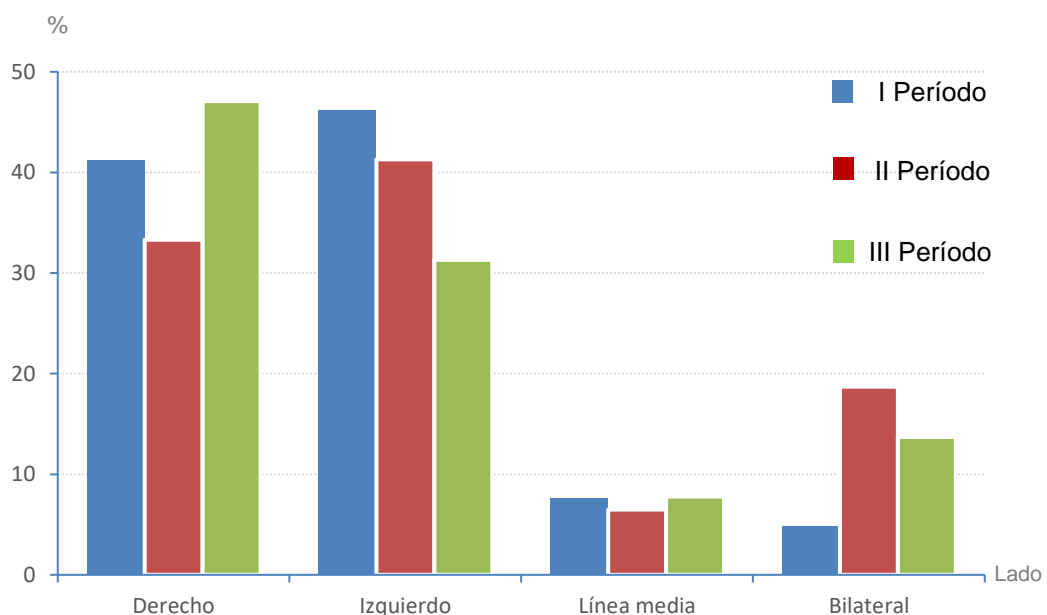
- Lateralidad de la lesión cerebral en la serie.

En nuestros pacientes, las lesiones tuvieron una localización principalmente izquierda en 170 (41,8%) casos, seguida de forma cercana por la localización derecha en 154 (37,8%) casos. La situación en línea media, 29 (7,1%), y bilateral, 54 (13,3%), de las lesiones, fueron circunstancias menos frecuentes.

- Lateralidad de la lesión en función del período metodológico.

Mientras que, en el I Período, 66 (46,2%), y II Período, 88 (41,3%), la lateralización predominante de las lesiones cerebrales fue la izquierda, en el caso del III Período, la lateralización más frecuente fue la derecha, 24 (47,1%).

A continuación, pueden ser observados los resultados, de acuerdo a cada período metodológico (Gráficos 17).



**Gráfico 17.** Diagrama de barras que muestra la lateralidad de las lesiones cerebrales según el período metodológico.

## b) Localización mayoritaria y por extensión de la lesión cerebral en función de la fosa craneal.

Los valores o etiquetas que fueron asignados a esta variable, estuvieron fundamentados en los atlas anatómicos <sup>314,315,316</sup>, diferenciándose entre: a) Fosa craneal anterior, b) Fosa craneal media, c) Fosa craneal posterior y d) Múltiples localizaciones.

- Localización mayoritaria y por extensión en función de la fosa craneal en la serie.

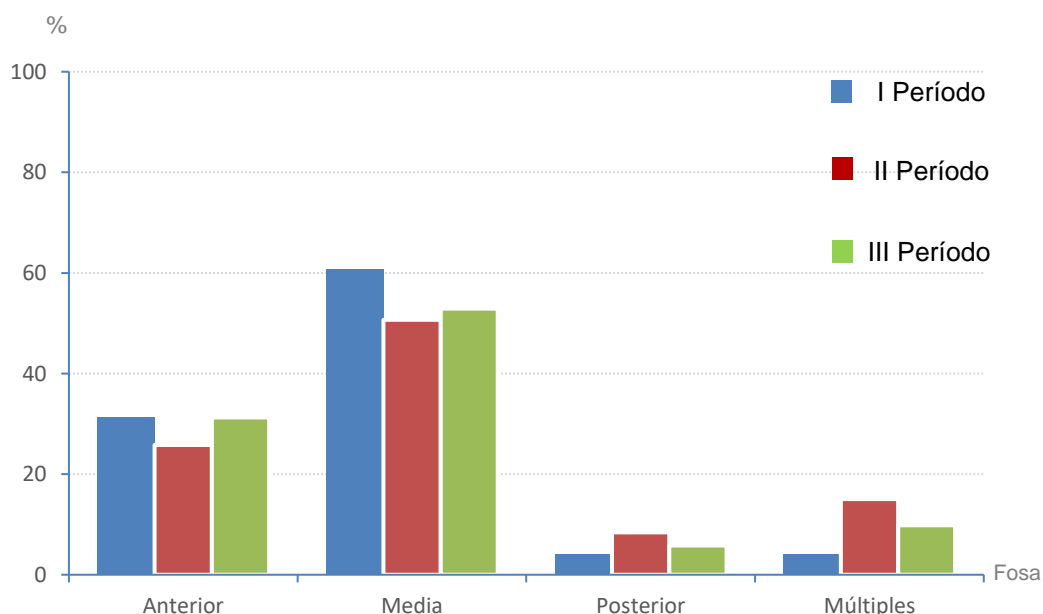
Tras el estudio de nuestra serie, encontramos que las lesiones cerebrales se presentaron con mayor frecuencia en estructuras anatómicas localizadas en la fosa craneal media, 221 (54,3%), y la fosa craneal anterior, 116 (28,5%). En cambio, localizaciones como la fosa posterior, 27 (6,6%), y la localización múltiple, 43 (10,6%), fueron situaciones mucho menos habituales.

En cuanto a la extensión de las lesiones a una fosa craneal distinta de la de su localización mayoritaria, se produjo tan sólo en 9 casos, distribuidos entre la fosa craneal anterior con 4 (1%), y la fosa craneal media con 5 (1,2%).

- Localización mayoritaria y por extensión en función de la fosa craneal, según el período metodológico.

De igual forma que en la serie, y en todos y cada uno de los distintos períodos metodológicos, las lesiones se situaron mayoritariamente en la fosa craneal media. Más concretamente, en el I Período encontramos las lesiones a este nivel en 86 (60,8%) casos, en el II Período en 108 (50,7%) casos, y en el III Período en 27 (52,9%) casos.

Las frecuencias en el resto de localizaciones, se muestran gráficamente (Gráfico 18).



**Gráfico 18.** Diagrama de barras que muestra la localización de la lesión, en función de la fosa craneal, según el período metodológico.

Como se ha visto previamente, la extensión de las lesiones a una fosa craneal adyacente a la del asiento mayoritario, fue excepcional. De forma concreta, en el I Período, esta situación se produjo en 1 (0,7%) paciente, en el II Período en 7 (3,3%) pacientes, y en el III Período, de nuevo en tan sólo 1 (2%) paciente.

### c) Localización mayoritaria y por extensión de la lesión cerebral en función de la región anatómica cerebral.

Al igual que en la variable anterior, las etiquetas fueron establecidas basándonos en las descripciones anatómicas <sup>314,315,316</sup>.

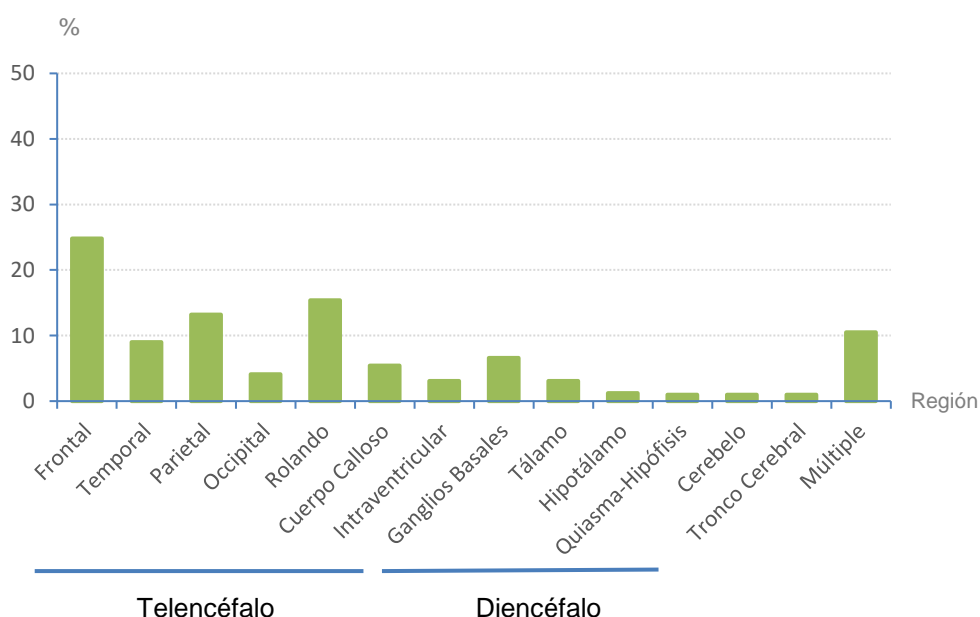
Así, se diferenció entre: a) Lesiones en estructuras telencefálicas, b) Lesiones en estructuras diencefálicas, c) Cerebelo, d) Tronco cerebral y e) Múltiples localizaciones.

- Localización mayoritaria y por extensión en función de la región anatómica cerebral en la serie.

El análisis descriptivo de las lesiones en nuestros pacientes, mostró que la localización más frecuente de las lesiones se producía, con diferencia, en estructuras telencefálicas, 307 (75,5%). Más concretamente, la patología presentaba una localización frontal en 101 (24,8%), parietal en 54 (13,3%), temporal en 37 (9,1%), occipital en 17 (4,2%), en cuerpo calloso en 22 (5,4%) y en localización intraventricular supratentorial en 13 (3,2%). Además, desde un punto de vista funcional, en 63 (15,5%) casos, las lesiones pudieron ser encontradas en el área de Rolando. En cuanto a la localización en regiones diencefálicas, ésta se dio en 49 (12%) de las ocasiones. En detalle, encontramos a las lesiones situadas en los ganglios de la base en 27 (6,6%) casos, en el tálamo en 13 (3,2%) casos, en hipotálamo en 5 (1,3%) casos, y en región quiasmática hipofisaria en 4 (0,9%) casos.

El cerebelo, con 4 (1%) casos, y el tronco encefálico, con otros 4 (0,9%) casos, se constituyen en estructuras anatómicas minoritarias en cuanto a localización de lesiones biopsiadas.

Por último, y como ya ha sido mencionado en el apartado previo, las lesiones tuvieron una presentación múltiple en 43 (10,6%) de los pacientes (Gráfico 19).



**Gráfico 19.** Diagrama de barras con la localización, según la estructura anatómica, de las lesiones en la serie.

En relación a la extensión de las lesiones, desde la estructura anatómica donde su presencia era mayoritaria hacia una estructura anatómica adyacente, fue una situación observada en 71 (17,4%) ocasiones, de las cuales en 9 (2,2%), la extensión se produjo a dos estructuras anatómicas contiguas.

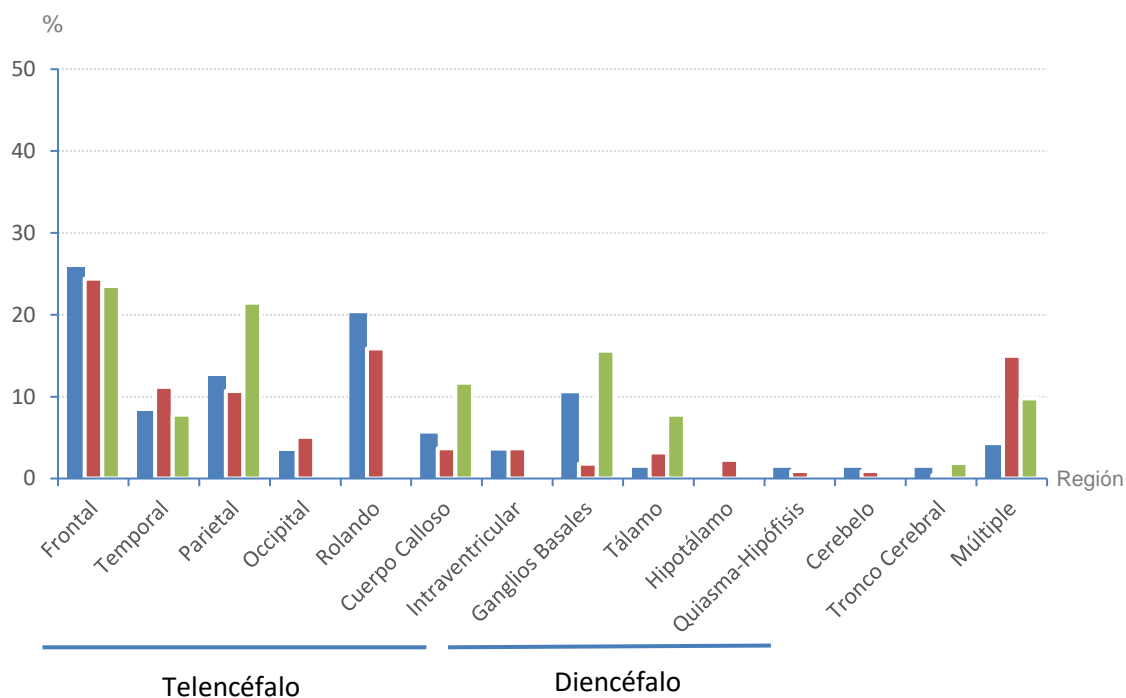
- Localización mayoritaria y por extensión en función de la región anatómica según el período metodológico.

De igual forma que en la globalidad de la serie, la región anatómica más prevalente en cuanto a la situación de las lesiones biopsiadas en los distintos períodos temporales, fue el telencéfalo. La distribución de las lesiones en relación al resto de las localizaciones, se presenta a continuación (Tabla 9) (Gráfico 20).

Tal y como ya ha sido mostrado, la extensión de las lesiones a estructuras anatómicas anexas a su asentamiento principal, se produjo en el I Período en 18 (12,6%) de los casos, en el II Período en 44 (20,7%), dentro de los cuales en 8 (0,9%), la extensión se produjo hacia dos territorios, mientras que en el III Período, no se observó extensión de las lesiones a territorios contiguos, 0 (0%).

**Tabla 9.** Frecuencias, variable “Localización anatómica”, en el I, II y III Período metodológico.

<b>Localización Anatómica</b>	<b>I Período n (%)</b>	<b>II Período n (%)</b>	<b>III Período n (%)</b>
<b>Telencéfalo</b>	114 (79,1%)	160 (75,3%)	33 (64,7%)
<b>Diencéfalo</b>	19 (13,3 %)	18 (7,5%)	12 (23,5 %)
<b>Cerebelo</b>	2 (1,4%)	2 (0,9%)	0 (0%)
<b>Tronco</b>	2 (1,4%)	1 (0,5%)	1 (2%)
<b>Múltiples</b>	6 (4,2%)	32 (15%)	5 (9,8%)



**Gráfico 20.** Diagrama de barras con la localización, según la estructura anatómica, de las lesiones en función del período metodológico.

#### 4.1.3.2 Características radiológicas de la lesión cerebral.

En este apartado de nuestro trabajo, mostramos los resultados descriptivos alcanzados tras el análisis de variables cualitativas dicotómicas y no dicotómicas. Estos datos fueron adquiridos, como en el caso del grupo de variables descritas previamente, a partir del examen de las pruebas de neuroimagen (TC, RMN y PET-TC) y de la lectura de los informes neurorradiológicos, estando relacionadas, todas ellas, con las características radiológicas más relevantes que describen cualquier lesión cerebral.

Añadiremos, además, en este bloque, dos variables cualitativas no dicotómicas referentes al diagnóstico, y estrechamente relacionadas con las pruebas de estudio neurorradiológico.

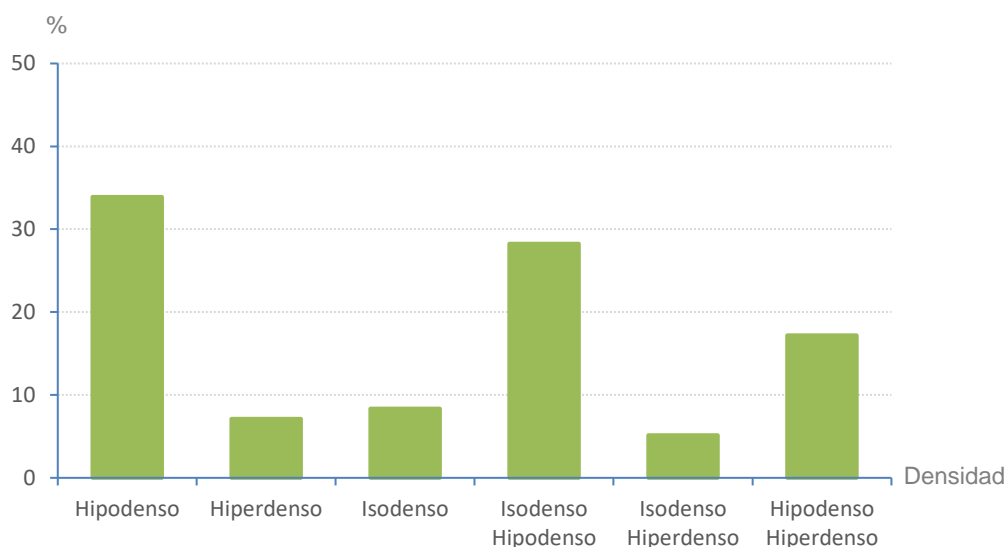
##### a) Densidad radiológica de la lesión cerebral.

Debido a que la densidad radiológica de una lesión cerebral es diferente en función de la secuencia de RMN en la que es valorada, y a que la mayor parte de las biopsias de nuestra serie tuvieron como examen de referencia el TC cerebral, las etiquetas que fueron establecidas para el estudio de esta variable, se establecieron en base a la nomenclatura radiológica empleada para la descripción de la patología en la tomografía axial computerizada <sup>139,140,143</sup>. Se diferenció entre lesión: a) Hipodensa, b) Hiperdensa, c) Isodensa, d) Isodensa – Hipodensa, e) Isodensa – Hiperdensa e f) Hipodensa - Hiperdensa.

- Densidad radiológica de la lesión cerebral en la serie.

En nuestra serie las lesiones biopsiadas fueron, de forma mayoritaria, espontáneamente hipodensas en 138 (33,9%) pacientes, isodensas – hipodensas en 115 (28,3%) e hipodensas –

hiperdensas en 70 (17,2%). Los procesos espontáneamente isodensos, 34 (8,4%) casos, hiperdensos, 29 (7,1%) casos, e isodensos – hiperdensos, 21 (5,2%) casos, representaron un porcentaje inferior (Gráfico 21).



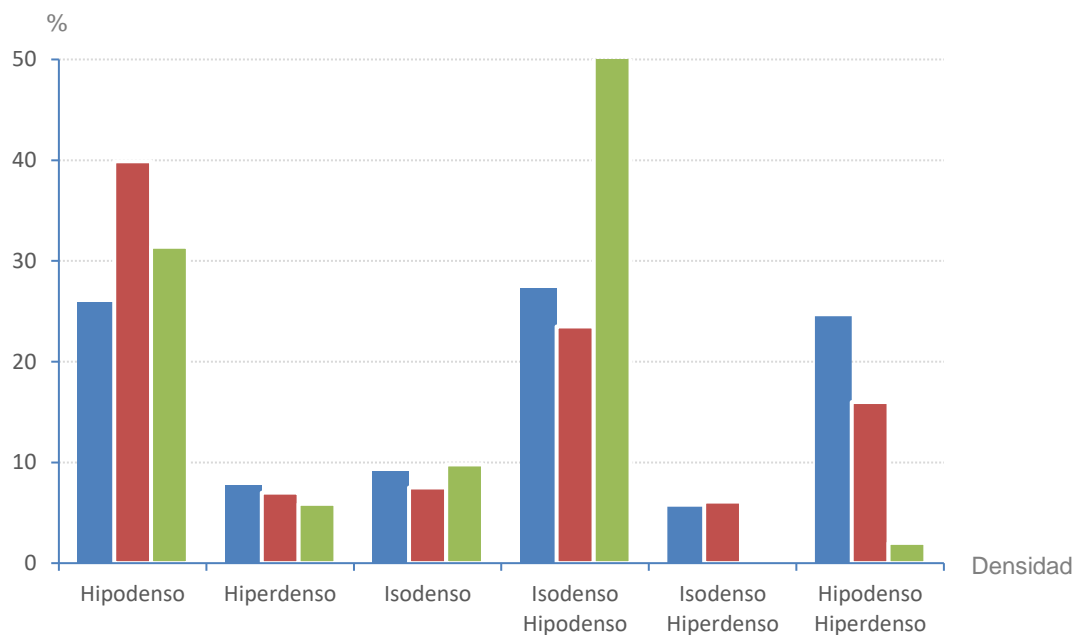
**Gráfico 21.** Diagrama de barras. Densidad radiológica de las lesiones de la serie.

- Densidad radiológica de la lesión cerebral por períodos metodológicos.

A diferencia de los resultados observados en la serie, tan sólo en el II Período, las lesiones fueron mayoritariamente hipodensas, de forma espontánea. En el I Período y en el III Período, la densidad con respecto al parénquima cerebral que, con más frecuencia, mostraron las lesiones, fue la isodensa – hipodensa. La totalidad de los resultados descriptivos en la exploración de los casos en relación a la variable “Densidad radiológica” son (Tabla 10) (Gráfico 22).

**Tabla 10. Frecuencias, variable densidad radiológica, en el I, II y III Período metodológico.**

Densidad n (%)	Hipodensa	Hiperdensa	Isodensa	Isodensa Hipodensa	Isodensa Hiperdensa	Hipodensa Hiperdensa
<b>I Período</b>	37 (25,9%)	11 (7,7%)	13 (9,1%)	39 (27,3%)	8 (5,6%)	35 (24,5%)
<b>II Período</b>	85 (39,9%)	15 (7%)	16 (7,5%)	50 (23,5%)	13 (6,1%)	34 (16%)
<b>III Período</b>	16 (31,4%)	3 (5,9%)	5 (9,8%)	26 (51%)	0 (0%)	1 (2%)



**Gráfico 22.** Diagrama de barras. Densidad radiológica de las lesiones según el período.

#### **b) Presencia de componente quístico en la estructura de la lesión cerebral.**

- Presencia de componente quístico en las lesiones de la serie.

La presencia de componente quístico como parte importante y/o predominante de la estructura de la lesión cerebral a biopsiar, se dio en 88 (21,6%) casos de la serie, frente a 319 (78,4%) casos, que no lo presentaron. Como parte del procedimiento quirúrgico, se procedió al vaciamiento de parte del contenido quístico, si éste ocasionaba efecto de masa relevante.

- Presencia de componente quístico en las lesiones en función del período metodológico.

La existencia de componente quístico como parte destacada de la estructura de la lesión se dio, en el I Período en 46 (32,2%) pacientes, en el II Período en 40 (18,8%), y en el III Período, en tan sólo 2 (3,9%) de los casos.

#### **c) Grado de necrosis en la lesión cerebral.**

Las etiquetas empleadas en esta ocasión, siguiendo los principios descriptivos radiológicos <sup>314</sup>, para la descripción del grado de necrosis fueron: a) Ausencia de necrosis (inapreciable), b) Áreas de necrosis reducidas aisladas (escaso), c) Áreas amplias, a veces confluyentes (moderado) y d) Áreas muy extensas y confluyentes (extenso).

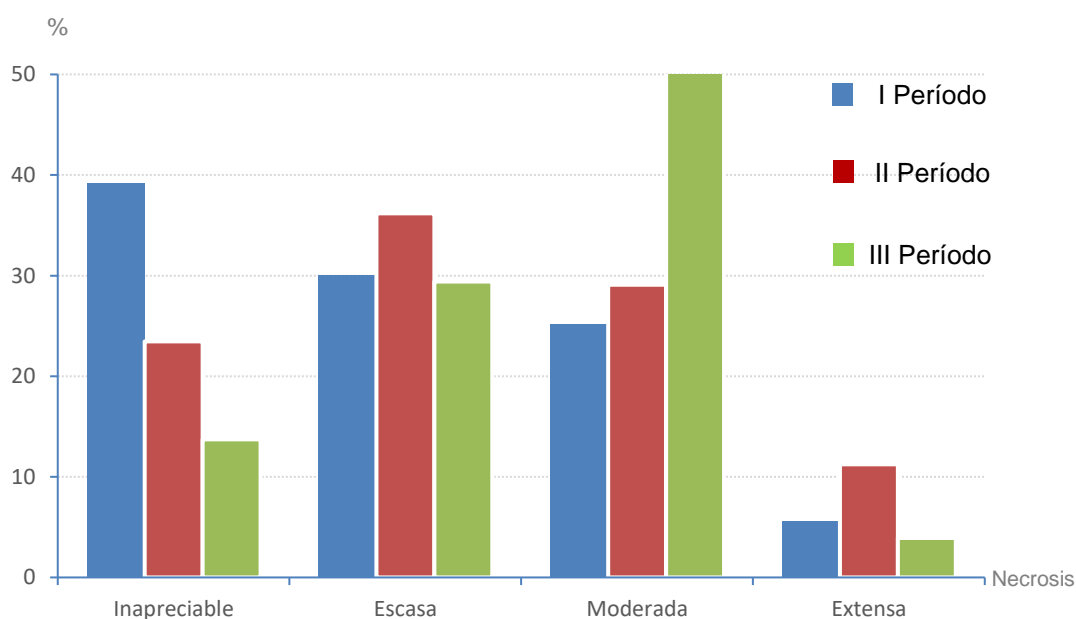


- Grado de necrosis de las lesiones cerebrales en la serie.

Encontramos que, en la mayor parte de las lesiones, el grado de necrosis fue descrito como áreas reducidas aisladas (escaso), en 135 (33,2%) pacientes, y como áreas amplias, a veces confluyentes (moderado), en 125 (30,7%). La ausencia radiológica de necrosis (inapreciable), fue establecida en 113 (27,8%), mientras que un grado de necrosis con áreas muy extensas y confluyentes de necrosis (extenso), fue apreciado en 34 (8,4%).

- Grado de necrosis de las lesiones cerebrales según el período metodológico.

Encontramos que, en el I Período, el grado de necrosis más prevalente, fue la ausencia de esta característica radiológica en las lesiones cerebrales, 56 (39,2%), en el II Período, lo más habitualmente descrito, fue un grado de necrosis consistente en áreas reducidas aisladas (escaso), 77 (36,2%), mientras que en el III Período, el grado de necrosis que más destacó fue el de las áreas amplias, a veces confluyentes (moderado), 27 (52,9%). Seguidamente, llevamos a cabo la representación de los resultados de forma más detallada, de acuerdo a cada período metodológico (Gráfico 23).



**Gráfico 23.** Diagrama de barras que representa el grado de necrosis de las lesiones cerebrales según el período metodológico.

#### d) Grado de edema de la lesión cerebral.

Los valores o etiquetas que fueron asignados a esta variable, estuvieron fundamentados en criterios descriptivos radiológicos, diferenciándose entre: a) Ausencia de edema (inapreciable), b) Edema que ocasiona un tenue halo perilesional (escaso), c) Edema patente y extenso en áreas (moderado) y d) Edema muy patente y extenso (extenso).

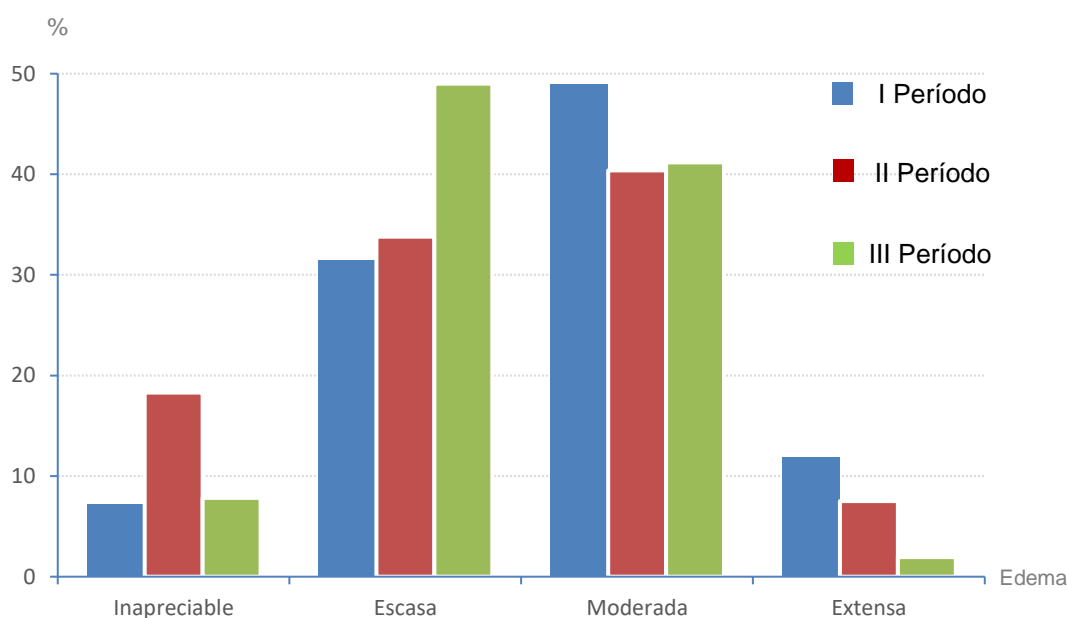
- Grado de edema de las lesiones en la serie.

El análisis de nuestra serie mostró que, de forma mayoritaria, las lesiones ocasionaban en el parénquima circundante, o bien un grado de edema extenso en áreas (moderado), en 177 (43,5%), o bien un tenue halo perilesional, en 142 (34,9%). En cambio, la ausencia de edema (inapreciable), en 54 (13,3%), y el edema muy patente y extenso (extenso), en 34 (8,4%), fueron condiciones mucho menos habituales.

- Grado de edema de las lesiones de la serie según el período metodológico.

De forma similar a la totalidad de la serie, en el I Período, 70 (49%), y en el II Período, 86 (40,4%), el grado de edema más habitualmente descrito fue aquel que era patente o extenso en áreas circundantes a las lesiones (moderado), mientras que en el III Período, con 25 (49%) casos, el grado de edema más prevalente fue aquel que ocasionaba un tenue halo perilesional (escaso).

El resto de resultados, son mostrados gráficamente (Gráfico 24)



**Gráfico 24.** Diagrama de barras. Grado de edema circundante a la lesión cerebral según el período metodológico.

#### e) Efecto de masa ocasionado por la lesión cerebral.

De forma similar a las variables anteriores, y fundamentados en principios radiológicos, se asignaron cuatro etiquetas para el estudio de esta variable diferenciándose entre: a) Efecto de masa ausente (inapreciable), b) Efecto de masa que borra surcos y/o cisternas, con ventrículos normales (leve), c) Efecto de masa que borra surcos y/o cisternas, y ocasiona colapso ventricular con o sin ligero desplazamiento < 1 cm de línea media (moderado) y d) Efecto de masa que ocasiona desplazamiento ventricular importante > 1 cm de línea media (extenso).

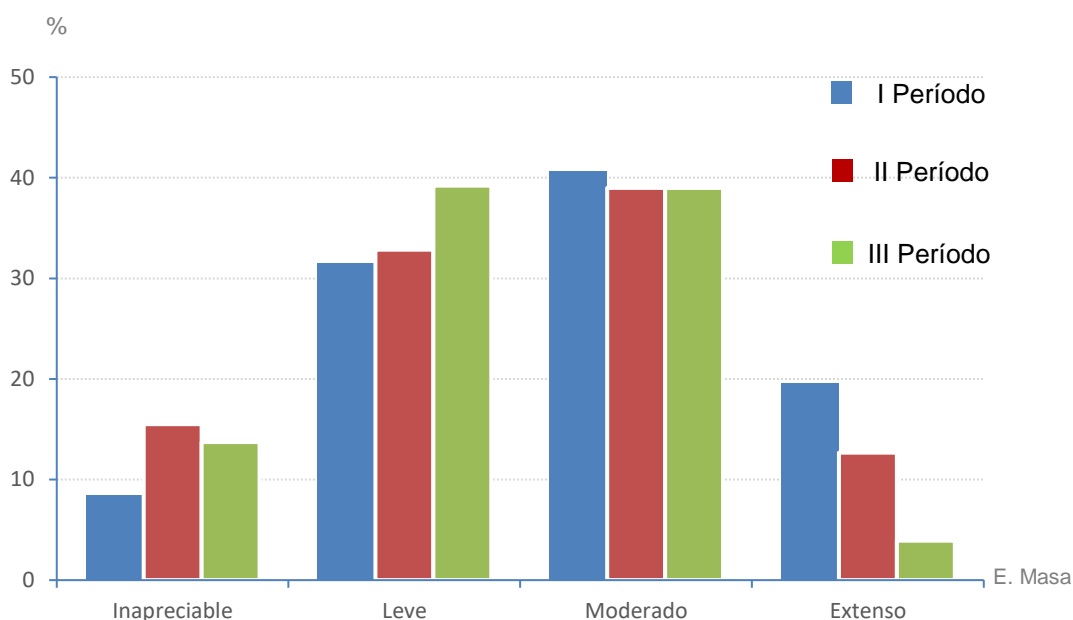
- Efecto de masa causado por las lesiones en la serie.

En relación a esta variable, encontramos que la patología intracraneal ocasionaba, con mayor frecuencia, un efecto de masa entre moderado, 163 (40%), y leve, 135 (33,2%). Las situaciones extremas, es decir, la ausencia de efecto de masa, 52 (12,8%), y el efecto de masa extenso, 57 (14%), se presentaron con frecuencias bajas y muy similares entre ellas.

- Efecto de masa ocasionado por las lesiones cerebrales según el período metodológico.

En todos los períodos metodológicos, I Período con 58 (40,6%) casos, II Período con 83 (39%), y III Período con 22 (39%), el efecto de masa más prevalente producido por la patología suponía un borramiento de surcos y/o cisternas, y ocasionaba un colapso ventricular con o sin ligero desplazamiento < 1 cm de la línea media (moderado).

La representación del resto de resultados es la siguiente (Gráfico 25):



**Gráfico 25.** Diagrama de barras. Efecto de masa ocasionado por las lesiones cerebrales según el período metodológico.

#### **f) Comportamiento de la lesión cerebral tras la administración de contraste.**

En cuanto a la variable relacionada con el comportamiento de las lesiones cerebrales tras la administración de contraste, y siempre basados en criterios radiológicos (139, 203), los valores empleados fueron un total de cuatro, a razón de: a) Ausencia de captación (inapreciable), b) Captación mínima (escasa), c) Captación patente y/o extensa (moderada) y d) Captación muy patente y/o extensa (extensa).

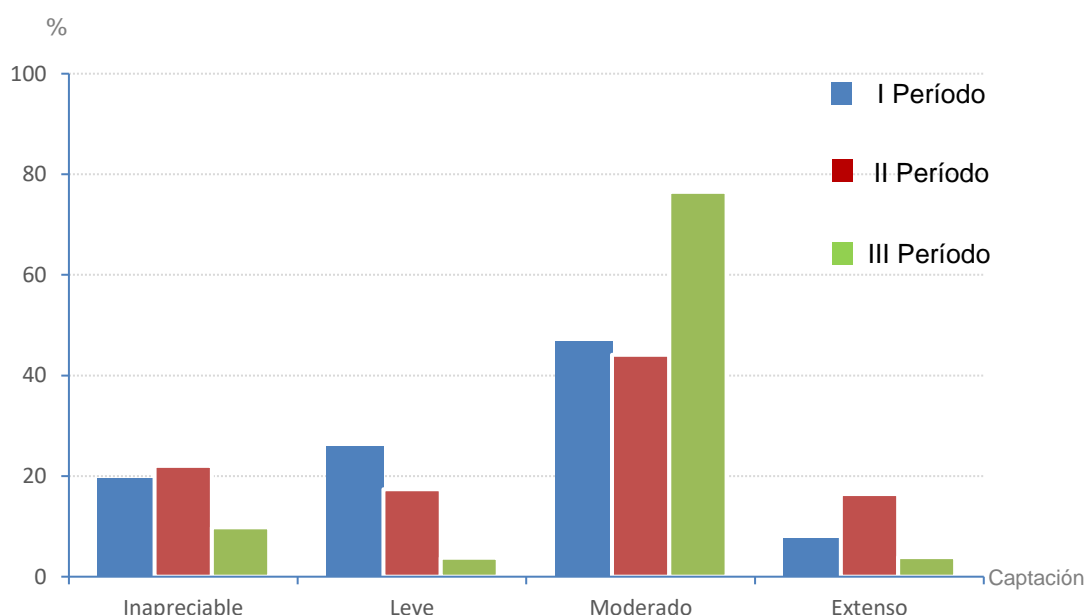
- Comportamiento de las lesiones cerebrales tras la administración de contraste en la serie.

En nuestra serie, encontramos que, con gran diferencia, cerca de la mitad de las lesiones cerebrales presentaban una captación patente y/o extensa tras la administración de contraste (moderada), 200 (49,1%), mientras que la ausencia de captación (inapreciable), 77 (18,9%), la captación mínima de contraste por parte de la lesión (leve), 82 (20,1%), y la captación muy patente y extensa (extensa), 48 (11,8%), se hallaron con mucha menor frecuencia.

- Comportamiento de las lesiones cerebrales tras la administración de contraste según el período metodológico.

De igual forma que en los resultados globales, y en todos y cada uno de los distintos períodos metodológicos, las lesiones mostraron, mayoritariamente, una captación de contraste patente y/o extensa (moderada). Más concretamente, en el I Período encontramos con esta característica radiológica a 67 (46,9%) casos, en el II Período a 94 (44,1%) casos, y en el III Período a 39 (76,5%) casos.

En los siguientes gráficos, son representados el resto de resultados (Gráfico 26):



**Gráfico 26.** Diagrama de barras. Grado de captación de contraste de las lesiones cerebrales en función del período metodológico.

#### d) Presencia de hidrocefalia.

En esta ocasión, las etiquetas que se emplearon para el estudio de esta variable, tomaron como base la relación entre el tamaño de las astas frontales en el punto en el que se encuentran más dilatadas, con respecto al diámetro entre ambas tablas internas en el mismo corte cerebral <sup>272</sup>, diferenciándose de esta forma entre: a) Ausencia de hidrocefalia (normal), b) Índice entre el 40 % y el 50 % (*borderline*) y c) Índice > 50 % (hidrocefalia).

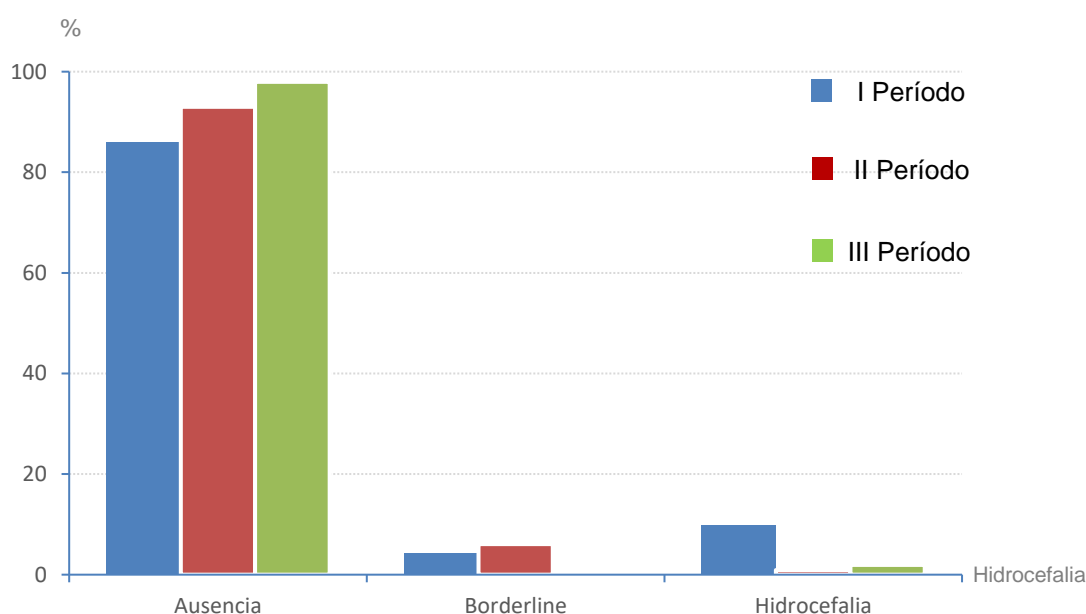
- Presencia de hidrocefalia en los pacientes de la serie.

Nuestros resultados, ponen de manifiesto que la mayor parte de los pacientes sometidos a biopsia estereotáctica no presentaban hidrocefalia en las pruebas de neuroimagen practicadas para su estudio, 371 (91,2%) pacientes. En 19 (4,7%), los pacientes mostraron un tamaño ventricular en el límite patológico, mientras que en 17 (4,2%) pacientes, la hidrocefalia estuvo presente en el momento del diagnóstico de la patología cerebral.

- Presencia de hidrocefalia en los pacientes según el período metodológico.

De forma coherente con los resultados previos, tanto en el I Período, 123 (86%), como en el II Período 198 (93%), y III Período (98%), el hallazgo predominante en las pruebas de imagen, fue la ausencia de hidrocefalia.

A continuación, se representan el resto de resultados gráficamente (Gráfico 27).



**Gráfico 27.** Diagrama de barras que muestra la presencia de hidrocefalia en los pacientes según el período metodológico.

#### **h) Diagnóstico de presunción generalizado emitido por el Neurocirujano.**

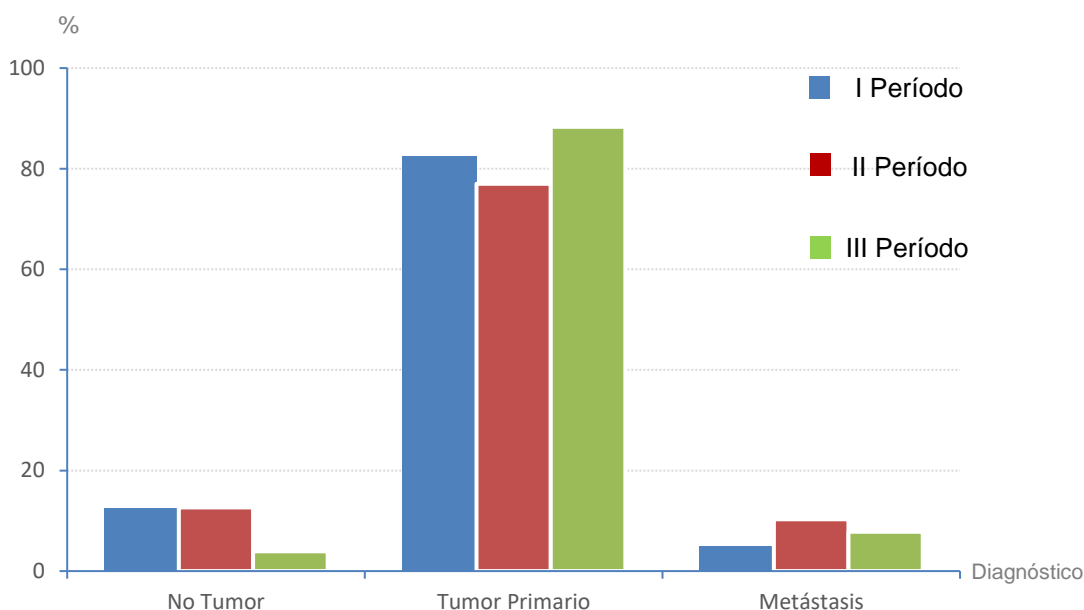
Para la descripción de esta variable, recurrimos a los datos registrados en la Historia Clínica de cada paciente. De forma muy generalizada, los diagnósticos de presunción emitidos han sido etiquetados como: a) Lesión no tumoral (en la que se incluyen diagnósticos de presunción referentes a patología de naturaleza neurológica, vascular, infecciosa o iatrógena), b) Lesión tumoral primaria del Sistema Nervioso Central (diferenciando entre tumores de alto y bajo grado de malignidad) y c) Lesión tumoral de origen metastásico.

- Diagnóstico de presunción generalizado en relación a los casos de la serie.

El diagnóstico de presunción establecido, con mayor frecuencia, tras la realización de la Historia Clínica del paciente y la valoración de las pruebas de imagen, fue el de lesión tumoral primaria cerebral en 327 (80,3%) pacientes. Más concretamente, en 235 (57,7%) ocasiones, la lesión fue considerada un tumor primario de alto grado, frente a 92 (22,6%) ocasiones, en la que fue considerada un tumor primario de bajo grado de malignidad. En cuanto al resto de resultados en esta variable, en 47 (11,5%) casos, se consideró que la patología intracraneal no era de etiología tumoral, mientras que en 33 (8,1%) casos, el neurocirujano optó por emitir un diagnóstico de presunción referente a lesión de origen metastásico.

- Diagnóstico de presunción generalizado en relación a los casos según el período metodológico.

En todos los períodos metodológicos, el diagnóstico de presunción de lesión tumoral primaria, fue el establecido con mayor frecuencia, siendo en el I Período de 118 (82,5%) casos, (85 (59,4%) posibles tumores de alto grado y 66 (46,2%) posibles tumores de bajo grado de malignidad), en el II Período de 164 (77%) (108 (50,7%) posibles tumores de alto grado y 52 (24,4%) posibles tumores de bajo grado) y en el III Período de n = 45 (88,3%) (42 (82,4%) posibles tumores de alto grado y 3 (5,9%) posibles tumores de bajo grado de malignidad). La totalidad de los resultados, de acuerdo a cada período metodológico, es mostrada a continuación (Gráfico 28):



**Gráfico 28.** Diagrama de barras. Diagnóstico de presunción emitido por el Neurocirujano en relación a las lesiones cerebrales según el período metodológico.

#### i) Diagnóstico de presunción emitido por el Neuro-radiólogo.

El diagnóstico de presunción recogido desde los informes radiológicos fue etiquetado en base a los grupos: a) Patología tumoral, b) Patología Vascular, c) Patología infecciosa, d) Patología Neurológica y e) Iatrogenia.

- Diagnóstico de presunción emitido por el Neuro-radiólogo en relación a las lesiones cerebrales en la serie.

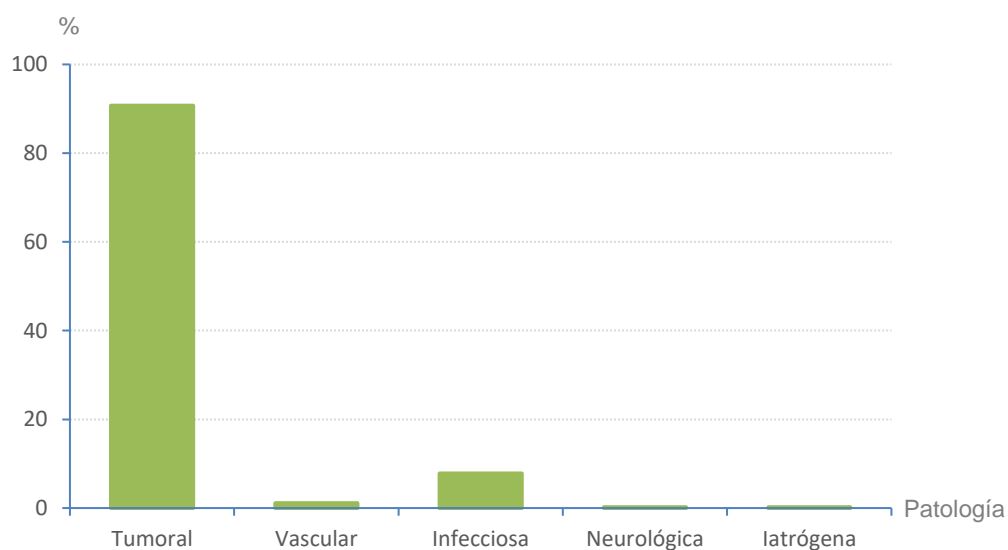
La mayor parte de los diagnósticos radiológicos hicieron referencia a la presencia, en nuestros pacientes, de patología de origen tumoral, a razón de 366 (89,8%) casos, seguida, a bastante distancia, de la patología infecciosa con 32 (7,8%), la patología vascular con 7 (0,7%), la patología neurológica con 1 (0,2%) y la iatrogenia con 1 (0,2%). La frecuencia de presentación de las lesiones, se muestra en las siguientes tablas (Tabla 11a, 11b) y gráfico (Gráfico 29). Aquellas entidades, cuya frecuencia de aparición fue  $n = 0$  (0%), no son mencionadas.

**Tabla 11a.** Frecuencias, variable “Diagnóstico de presunción Neuro- radiológico”, de la patología tumoral en la serie.

<b>Grupo Patología Tumoral (OMS 2007) <sup>310</sup></b>	<b>Tipo de Tumor</b>	<b>n (%)</b>
<b>Tumores del tejido neuroepitelial</b>	Astrocitoma bajo grado	84 (20,6%)
	Astrocitoma alto grado	199 (48,9%)
	Tumor de plexos coroides	1 (0,2%)
	Neuroblastoma	1 (0,2%)
<b>Tumores de las meninges</b>	Meningioma	1 (0,2%)
<b>Linfomas y otras neoplasias</b>	Linfoma	12 (2,9%)
<b>Tumores de células germinales</b>	Germinoma	2 (0,5%)
	Teratoma	2 (0,5%)
<b>Tumores de la región selar</b>	Craneofaringioma	6 (1,5%)
<b>Metástasis</b>	Metástasis	50 (12,3%)
<b>Lesiones quísticas</b>	Quiste aracnoideo	6 (1,5%)
	Quiste epidermoide	2 (0,5%)

**Tabla 11b.** Frecuencias, variable “Diagnóstico de presunción Neuro- radiológico”, de la patología vascular, infecciosa, neurológica e iatrógena en la serie.

<b>Grupo Patología</b>	<b>Tipo de patología</b>	<b>n (%)</b>
<b>Patología vascular</b>	Infarto isquémico	6 (0,5%)
	Infarto hemorrágico	1 (0,2%)
<b>Patología infecciosa</b>	Absceso	32 (7,8%)
<b>Patología neurológica</b>	Esclerosis múltiple	1 (0,2%)
<b>Iatrogenia</b>	Radionecrosis	1 (0,2%)



**Gráfico 29.** Diagrama de barras. Diagnóstico de presunción neuro-radiológico de las lesiones de la serie.

- Diagnóstico de presunción emitido por el Neuro-radiólogo en relación a las lesiones cerebrales en función del período metodológico.

En los distintos períodos metodológicos, el diagnóstico de presunción encontrado con una frecuencia > 90% en los informes neuro-radiológicos, fue el referente a la patología tumoral, con 129 (90,3%) pacientes en el I Período, 190 (89,7%) en el II Período, y 41 (92,2%), en el III Período.



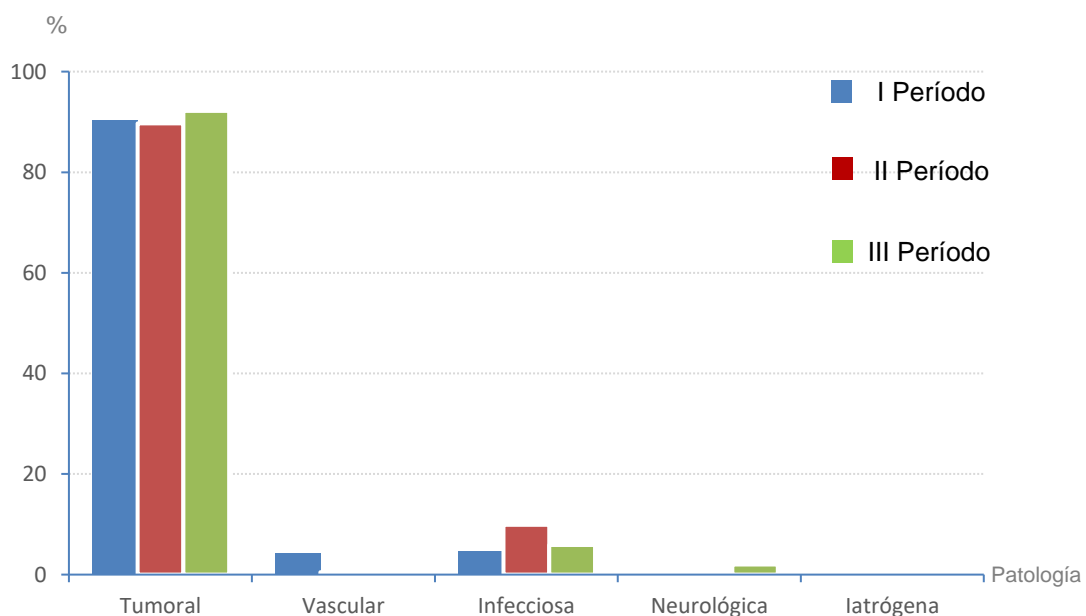
El resto de resultados, pueden ser encontrados seguidamente (Tablas 12a, 12b) (Gráfico 30):

**Tabla 12a. Frecuencias, variable “Diagnóstico de presunción emitido por el Neuro-radiólogo”, de la patología tumoral en el I, II y III Período metodológico.**

<b>Grupo Patología Tumoral (OMS 2007) <sup>310</sup></b>	<b>Tipo de Tumor</b>	<b>I Período n (%)</b>	<b>II Período n (%)</b>	<b>III Período n (%)</b>
<b>Tumores del tejido neuroepitelial</b>	Astrocitoma bajo grado	28 (19,6%)	53 (24,9%)	2 (3,9%)
	Astrocitoma alto grado	71 (49,7%)	90 (42,3%)	35 (68,6%)
	Tumor de plexos coroides	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)
	Neuroblastoma	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)
<b>Tumores de las meninges</b>	Meningioma	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)
<b>Linfomas y neoplasias hematopoyéticas</b>	Linfoma	0 (0%)	6 (2,8%)	6 (2,8%)
<b>Tumores de células germinales</b>	Germinoma	0 (0%)	2 (0,9%)	0 (0%)
	Teratoma	2 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Tumores de la región selar</b>	Craneofaringioma	2 (1,4%)	4 (1,9%)	0 (0%)
<b>Metástasis</b>	Metástasis	22 (15,4%)	24 (11,3%)	4 (7,8%)
<b>Lesiones quísticas</b>	Quiste aracnoideo	1 (0,7%)	5 (2,3%)	0 (0%)
	Quiste epidermoide	2 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)

**Tabla 12b.** Frecuencias, variable “Diagnóstico de presunción Neuro- radiológico”, de la patología vascular, infecciosa, neurológica e iatrógena según el período metodológico.

Grupo Patología	Tipo de patología	I Período n (%)	II Período n (%)	III Período n (%)
<b>Patología vascular</b>	Infarto isquémico	5 (3,5%)	1 (0,5%)	0 (0%)
	Infarto hemorrágico	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Patología infecciosa</b>	Absceso	8 (4,6%)	21 (9,9%)	3 (5,9%)
<b>Patología neurológica</b>	Esclerosis múltiple	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
<b>Iatrogenia</b>	Radionecrosis	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)



**Gráfico 30.** Diagrama de barras. Diagnóstico de presunción neuro- radiológico de las lesiones según el período.

#### **4.1.4 Peculiaridades del procedimiento quirúrgico.**

##### **4.1.4.1 Peculiaridades preoperatorias.**

En este apartado de nuestro trabajo, aportamos los resultados descriptivos referentes a variables cualitativas no dicotómicas adquiridas empleando las notas neuroquirúrgicas de las historias clínicas.

##### **a) Posibilidad de resección completa de la lesión.**

Las etiquetas que fueron empleadas para el estudio de esta variable fueron cuatro, diferenciándose entre: a) No posibilidad quirúrgica, b) Pocas posibilidades de exéresis total, junto con riesgos vital y funcional elevados (escasa posibilidad quirúrgica), c) Posibilidad de exéresis completa, pero con riesgos funcional y vital moderados (moderada posibilidad quirúrgica) y d) La exéresis puede ser completa, junto con riesgos funcional y vital bajos (alta posibilidad quirúrgica).

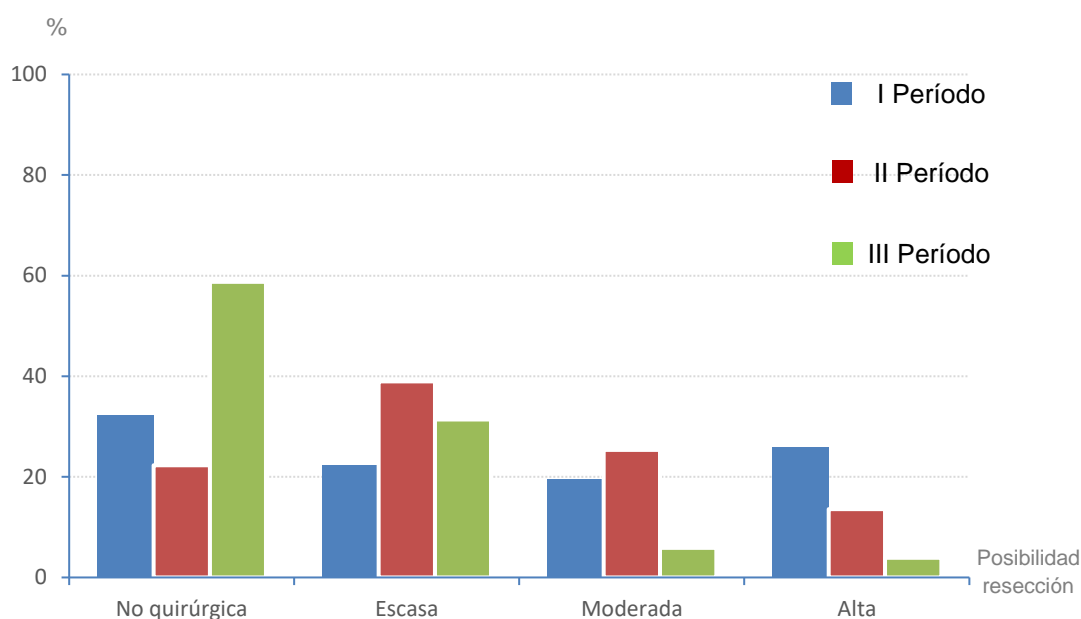
- Posibilidad de exéresis de las lesiones cerebrales de la serie.

En nuestra serie, entre los pacientes en los que se indicó una biopsia estereotáctica como primera medida, en > 60% de las ocasiones, se consideró que, o bien sobre las lesiones no existía posibilidad quirúrgica como técnica de abordaje diagnóstico terapéutico, 123 (30,2%), o bien que las posibilidades de exéresis total eran escasas y que una intervención quirúrgica, además, suponía un elevado riesgo funcional o vital para el paciente, 131 (32,2%). La realización de biopsias estereotácticas sobre lesiones con posibilidad de exéresis completa, pero con riesgo funcional y vital moderado, se llevó a cabo en un total de 94 (23,1%) casos, mientras que la decisión de realizar una biopsia estereotáctica con objeto diagnóstico antes del abordaje quirúrgico de lesiones cuya resección podría llegar a ser completa, con riesgo funcional y vital bajo, se produjo en 59 (14,5%) lesiones.

- Posibilidad de exéresis de las lesiones cerebrales, según el período metodológico.

De forma similar a lo mostrado anteriormente, y en todos los períodos metodológicos, las lesiones sobre las que se llevó a cabo el procedimiento estereotáctico, fueron etiquetadas mayoritariamente como lesiones sin posibilidad quirúrgica: I Período con 46 (32,2%), II Período con 47 (22,3%) y III Período con 30 (58,8%), o como lesiones con pocas posibilidades de exéresis completa: I Período, 32 (22,4%), II Período con 83 (39%), III Período con 16 (31,4%).

El conjunto de todos los resultados referentes a esta variable, de acuerdo a cada período metodológico, pueden ser encontrados a continuación (Gráfico 31):



**Gráfico 31.** Diagrama de barras. Posibilidad de resección quirúrgica completa de las lesiones cerebrales según el período metodológico.

#### 4.1.4.2 Peculiaridades intraoperatorias.

En esta ocasión, se procedió al análisis de algunos de los factores relevantes e inherentes a una intervención quirúrgica de este tipo. Los datos que permitieron el estudio de estos elementos, fueron recogidos desde las hojas quirúrgicas de las historias clínicas.

##### a) Técnica anestésica empleada durante el procedimiento quirúrgico.

Diferenciamos aquí entre dos situaciones posibles: a) Anestesia local junto con sedación, y b) Anestesia general.

- Técnica anestésica empleada en los pacientes de la serie.

Con diferencia, el tipo de anestesia empleada, en > 95% de los casos de la serie, fue la anestesia local, aplicada en 392 (96,3%) de los procedimientos.

- Técnica anestésica empleada en los pacientes según el período metodológico.

Siendo mayoritario en los tres períodos el empleo de la anestesia local y la sedación, las cirugías realizadas, en cada uno de ellos, con esta metodología fue: en el I Período, 138 (96,5%), en el II Período, 203 (95,3%), y en el III Período, 51 (100%).

#### **b) Sistemática de planificación y marco estereotáctico empleado.**

Los resultados referentes a esta variable sustentan la división en períodos metodológicos de nuestra Tesis, y ya han sido mencionados en el apartado “Materiales y Métodos”, por lo que procederemos a resumirlos, brevemente, mediante la siguiente tabla (Tabla 13):

**Tabla 13. Frecuencias, sistemas de planificación y marco estereotáctico, en el I, II y III Período metodológico.**

Densidad	Marco	Programa	n (%)
<b>I Período</b> <b>1982 - 1991</b>	Todd-Wells	MS-DOS	143 (35,2%)
<b>II Período</b> <b>1991 - 1998</b>	CRW	Software TC	100 (24,5%)
<b>1998 - 2011</b>		Target 1.19 (Brainlab)	100 (24,5%)
<b>III Período</b> <b>2011 - 2016</b>	Leksell	Framelink (Medtronic®)	51 (12,5%)

#### **c) Número de blancos.**

Con esta variable, hacemos referencia a los distintos de blancos seleccionados dentro de la misma lesión. En cada uno de ellos, tal y como ha sido descrito en el apartado “Materiales y Métodos”, eran obtenidas varias muestras a distintas profundidades de la trayectoria o en distintas orientaciones en el espacio. Los valores que fueron empleadas para el análisis de este ítem diferenciaron entre: a) Un blanco, b) Dos blancos, c) Tres blancos, d) Cuatro blancos y e) Cinco blancos.

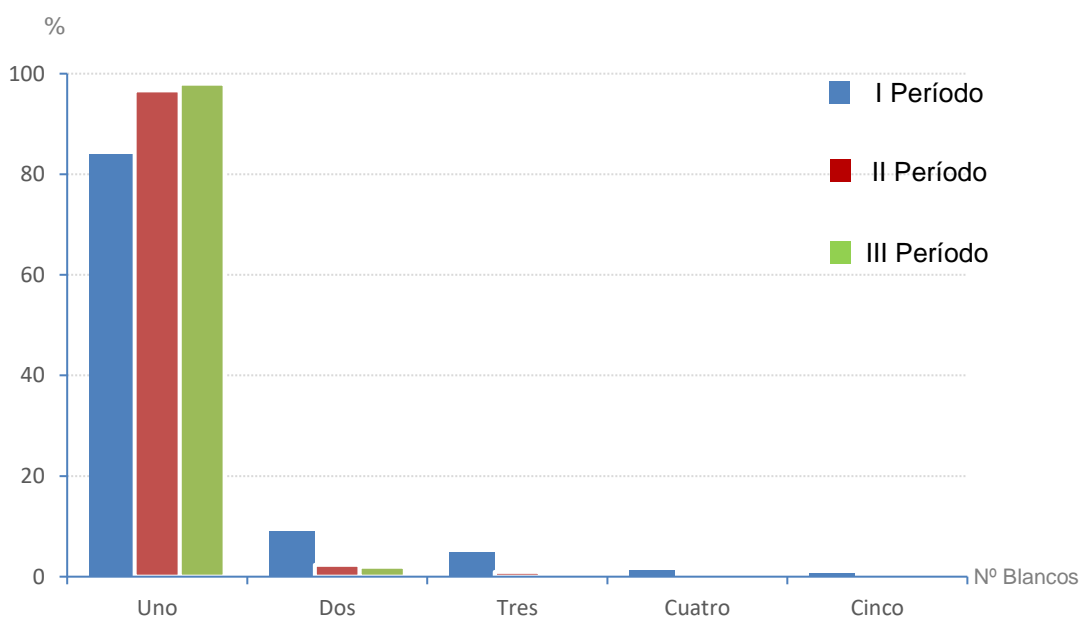
- Número de blancos establecidos sobre las lesiones cerebrales de la serie.

En la inmensa mayoría de las lesiones biopsiadas, > 90%, el establecimiento de un sólo blanco, fue considerado suficiente para obtener una muestra de tejido representativo de la patología biopsiada, 376 (92,4%). El empleo de dos blancos, 19 (4,7%), tres blancos, 9 (2,2%), cuatro blancos, 2 (0,5%) y cinco blancos, 1 (0,2%) fueron actuaciones minoritarias.

- Número de blancos establecidos sobre las lesiones en función del período metodológico.

Tanto en el I Período,  $n = 120$  (83,9%), como en el II Período,  $n = 206$  (96,7%), y III Período,  $n = 50$  (98%), la actitud predominante fue el establecimiento de un solo blanco para la obtención de la muestra biopsica.

La totalidad de los resultados en función de cada período metodológico, pueden ser encontrados a continuación (Gráfico 32):



**Gráfico 32.** Diagrama de barras que muestra el número de blancos establecidos en las lesiones cerebrales según el período metodológico.

#### **d) Realización de biopsia intraoperatoria y resultado anatomopatológico intraoperatorio.**

La realización de biopsia intraoperatoria, fue etiquetada, de forma lógica, como: a) Sí se realiza y b) No se realiza.

El diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio, fue recogido desde las hojas quirúrgicas y los informes emitidos por los Servicios de Anatomía patológica. Fue clasificado siguiendo los grupos ya conocidos de: a) Patología tumoral, b) Patología Vascular, c) Patología infecciosa, d) Patología Neurológica y e) Iatrogenia.

- Realización de biopsia intraoperatoria y resultado anatomopatológico intraoperatorio en relación a las lesiones cerebrales en la serie.

La realización de biopsia intraoperatoria para asegurar que la muestra obtenida era suficiente para la consecución de un diagnóstico anatomopatológico definitivo, se produjo en 335 (82,3%) casos, por lo que se configuró en la actitud mayoritaria.

En cuanto al diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio, y como ya ocurriera en el diagnóstico radiológico de presunción, la mayor parte de los informes emitidos, hicieron referencia a la patología de origen tumoral, 259 (63,5%), seguida de la patología vascular, 14 (3,5%), e infecciosa, 14 (3,4%), y las lesiones de etiología neurológica, 1 (0,2%) e iatrogénicas, 2 (0,5%). En esta ocasión, además, debemos mencionar que en 45 (11,1%) de los casos, la biopsia intraoperatoria no pudo establecer un diagnóstico.

La frecuencia de presentación de las lesiones (Tabla 14a, 14b), son mostradas a continuación. Aquellas entidades cuya frecuencia de aparición fue  $n = 0$  (0%), no son mencionadas.

**Tabla 14a.** Frecuencias, variable “Diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio”, de la patología tumoral en la serie.

<b>Grupo Patología Tumoral (OMS 2007) 310</b>	<b>Tipo de Tumor</b>	<b>n (%)</b>
<b>Tumores del tejido neuroepitelial</b>	Astrocitoma bajo grado	82 (20,1%)
	Astrocitoma alto grado	134 (32,9%)
	Tumor de plexos coroides	2 (0,5%)
	Neuroblastoma	1 (0,2%)
<b>Linfomas y neoplasias hematopoyéticas</b>	Linfoma	10 (2,5%)
<b>Tumores de células germinales</b>	Germinoma	2 (0,5%)
<b>Tumores de la región selar</b>	Craneofaringioma	2 (0,5%)
<b>Metástasis</b>	Metástasis	23 (5,6%)
<b>Lesiones quísticas</b>	Quiste aracnoideo	3 (0,7%)

**Tabla 14b.** Frecuencias, variable “Diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio”, de la patología vascular, infecciosa, neurológica e iatrógena, junto con biopsias no diagnósticas en la serie.

<b>Grupo Patología</b>	<b>Tipo de patología</b>	<b>n (%)</b>
<b>Patología vascular</b>	Infarto isquémico	10 (2,5%)
	Infarto hemorrágico	4 (1%)
<b>Patología infecciosa</b>	Absceso	14 (3,4%)
<b>Patología neurológica</b>	Esclerosis múltiple	1 (0,2%)
<b>Iatrogenia</b>	Radionecrosis	2 (0,5%)
<b>No diagnóstica</b>	---	45 (11,1)

- Realización de biopsia intraoperatoria y resultado anatomopatológico intraoperatorio en relación a las lesiones cerebrales en la serie.

La realización de biopsia intraoperatoria se dio, en el I Período, en 139 (97,2%) ocasiones, en el II Período, en 168 (78,9%), y en III Período, en 22 (98%).

El diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio emitido, con mayor frecuencia, en los distintos períodos metodológicos, fue el referente a la patología tumoral, con 100 (70%) casos, en el I Período, 135 (63,4%), en el II Período, y 24 (47,2%), en el III Período. En cuanto a las biopsias que, intraoperatoriamente, fueron informadas como no diagnósticas, tuvimos 23 (16,1%), en el I Período, 20 (9,4%), en el II Período, y 2 (3,9%), en el III Período.

Pueden ser encontrados el resto de resultados seguidamente (Tablas 15a, 15b) (Gráfico 33):

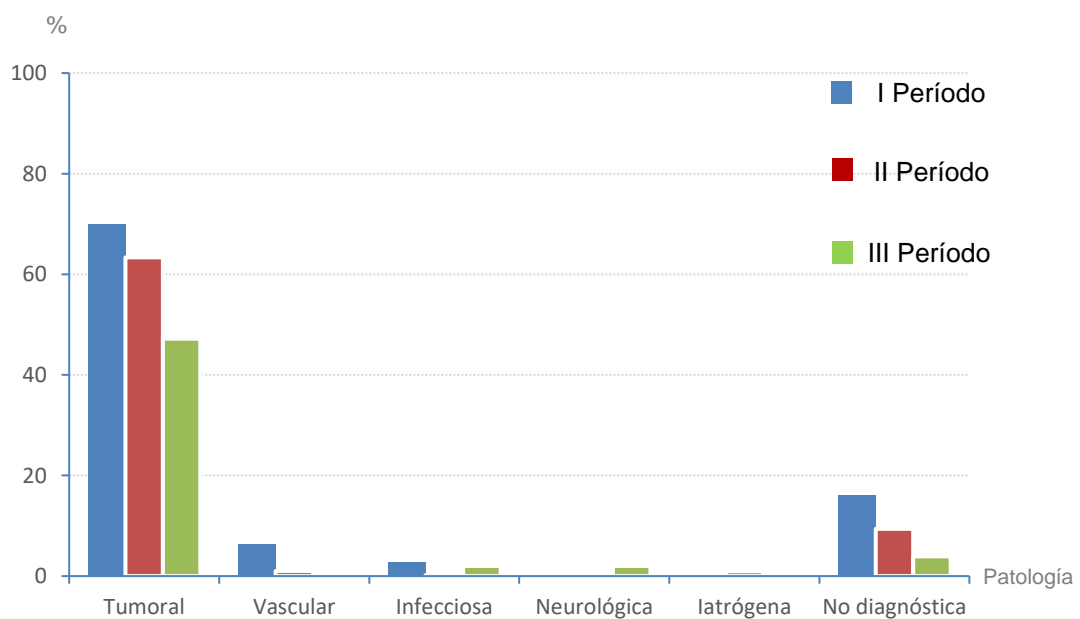


**Tabla 15a. Frecuencias, variable “Diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio”, de la patología tumoral en el I, II y III Período metodológico.**

<b>Grupo Patología Tumoral (OMS 2007) 310</b>	<b>Tipo de Tumor</b>	<b>I Período n (%)</b>	<b>II Período n (%)</b>	<b>III Período n (%)</b>
<b>Tumores del tejido neuroepitelial</b>	Astrocitoma bajo grado	32 (22,4%)	50 (23,5%)	0 (0%)
	Astrocitoma alto grado	57 (39,9%)	63 (29,6%)	14 (27,5%)
	Tumor de plexos coroides	0 (0%)	1 (0,5%)	1 (2%)
	Neuroblastoma	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)
<b>Linfomas y neoplasias hematopoyéticas</b>	Linfoma	0 (0%)	2 (0,9%)	8 (15,7%)
<b>Tumores de células germinales</b>	Germinoma	0 (0%)	2 (0,9%)	0 (0%)
<b>Tumores de la región selar</b>	Craneofaringioma	0 (0%)	2 (0,9%)	0 (0%)
<b>Metástasis</b>	Metástasis	9 (6,3%)	13 (6,1%)	1 (2%)
<b>Lesiones quísticas</b>	Quiste aracnoideo	2 (1,4%)	1 (0,5%)	0 (0%)

**Tabla 15b.** Frecuencias, variable “Diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio”, de la patología vascular, infecciosa, neurológica e iatrógena, junto con biopsia no diagnóstica según el período metodológico.

Grupo Patología	Tipo de patología	I Período n (%)	II Período n (%)	III Período n (%)
<b>Patología vascular</b>	Infarto isquémico	9 (6,3%)	1 (0,5%)	0 (0%)
	Infarto hemorrágico	3 (2,1%)	1 (0,5%)	0 (0%)
<b>Patología infecciosa</b>	Absceso	4 (2,8%)	9 (0,2%)	1 (2%)
<b>Patología neurológica</b>	Esclerosis múltiple	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
<b>Iatrogenia</b>	Radionecrosis	0 (0%)	2 (1%)	0 (0%)
<b>No diagnóstica</b>	---	23 (16,1%)	20 (9,4%)	2 (3,9%)



**Gráfico 33.** Diagrama de barras. Diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio de las lesiones según el período.

#### **e) Complicaciones en el blanco.**

En relación a esta variable, se consideró que se había producido una complicación en el blanco si, en las primeras 24 horas tras la realización de la técnica, se observaba un deterioro del nivel de consciencia del paciente o un déficit neurológico nuevo y, las pruebas de neuroimagen (TC cerebral), mostraban la existencia de una hemorragia intraparenquimatosa relacionada. La mortalidad fue definida como aquel fallecimiento que se producía dentro de los 30 días tras la biopsia, y estaba directamente relacionada con la hemorragia intracraneal.

En este apartado, sólo consideraremos: a) Presencia de complicación y b) No presencia de complicación, mientras que el tratamiento de dicha complicación, si se produjo, será descrito en sucesivos apartados de nuestro escrito.

- Complicaciones en el blanco en las lesiones cerebrales en la serie.

La existencia de complicación, con las características antes descritas, se produjo en un total de 40 (9,8%) de las biopsias estereotácticas de nuestra serie, mientras que el fallecimiento se produjo en  $n = 4$  (0,98%).

- Complicaciones en el blanco en función del período metodológico.

Si nos detenemos en las complicaciones que se produjeron en nuestros pacientes, en todos los períodos metodológicos, encontramos que el porcentaje estuvo en torno al 10% de las cirugías. Más concretamente, en el I Período se dieron en 16 (11,2%) casos, con 0 (0%) fallecidos, en el II Período en 19 (8,9%), con 1 (0,24%) fallecido, y en el III Período en 5 (9,8%), con 3 (0,73%) fallecidos.

#### **f) Neurocirujano que realiza el procedimiento.**

Para la descripción de esta variable y futuros estudios analíticos, se realizó la división entre: a) Neurocirujanos con experiencia en técnicas estereotácticas y b) Neurocirujanos sin experiencia en técnicas estereotácticas.

- Neurocirujano que realiza la biopsia sobre las lesiones cerebrales de la serie.

En relación al conjunto de lesiones de la serie, en 329 (80,9%) ocasiones, la cirugía fue llevada a cabo por un neurocirujano con sobrada experiencia en procedimientos estereotácticos, mientras que en 78 (19,1%) pacientes, la biopsia fue obtenida por neurocirujanos con contactos ocasionales con las técnicas estereotácticas.

- Neurocirujano que realiza el procedimiento sobre la lesión en función del período metodológico.

En todos los períodos metodológicos, predominó la obtención de una muestra histológica de las lesiones por parte de un neurocirujano con experiencia en técnicas estereotácticas. Más concretamente, en el I Período esta situación se dio en 115 (80,4%) pacientes, en el II Período, en 178 (83,6%) y en el III Período, en 36 (70,6%).

#### 4.1.5 Aspectos relacionados con el diagnóstico, manejo terapéutico y pronóstico de los pacientes, tras la biopsia estereotáctica.

##### 4.1.5.1 Aspectos relacionados con el diagnóstico.

Abordaremos, en esta ocasión, los resultados descriptivos obtenidos en importantes variables cualitativas no dicotómicas referentes a aspectos diagnósticos.

Todos los datos, como en ocasiones anteriores, fueron adquiridos empleando las notas neuroquirúrgicas de las Historias Clínicas y los informes de los Servicios de Anatomía Patológica.

##### a) Diagnóstico anatomopatológico definitivo.

El diagnóstico definitivo emitido en los informes anatomopatológicos fue etiquetado, como en ocasiones previas y con vistas a facilitar la interpretación, en base a los grupos: a) Patología tumoral, b) Patología Vascular, c) Patología infecciosa, d) Patología Neurológica y e) Iatrogenia.

- Diagnóstico anatomopatológico definitivo en relación a las lesiones cerebrales en la serie.

De forma congruente con el diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio, la patología de origen tumoral, fue la más frecuentemente encontrada en nuestras biopsias, con 321 (78,6%) casos. Mientras, la patología infecciosa tuvo una representación de 22 (5,4%) pacientes, la patología vascular de 22 (5,4%), la patología neurológica de 1 (0,2%), y la iatrogenia de 2 (0,5%). En cuanto a las biopsias no diagnósticas, encontramos que se produjeron en 39 (9,6%) ocasiones.

La frecuencia de presentación de los distintos tipos de lesiones (Tabla 16a, 16b), son detalladas a continuación.

**Tabla 16a.** Frecuencias, variable “Diagnóstico anatomopatológico definitivo”, de la patología tumoral en la serie.

<b>Grupo Patología Tumoral (OMS 2007) <sup>310</sup></b>	<b>Tipo de Tumor</b>	<b>n (%)</b>
<b>Tumores del tejido neuroepitelial</b>	Astrocitoma bajo grado	91 (22,3%)
	Astrocitoma alto grado	174 (42,8%)
	Tumor de plexos coroides	1 (0,2%)
	Neuroblastoma	1 (0,2%)
<b>Linfomas y neoplasias hematopoyéticas</b>	Linfoma	14 (3,4%)

<b>Tumores de células germinales</b>	Germinoma	2 (0,5%)
<b>Tumores de la región selar</b>	Craneofaringioma	5 (1,2%)
<b>Metástasis</b>	Metástasis	28 (6,8%)
<b>Lesiones quísticas</b>	Quiste aracnoideo	5 (1,2%)

**Tabla 16b.** Frecuencias, variable “Diagnóstico anatomopatológico definitivo”, de la patología vascular, infecciosa, neurológica e iatrógena, junto con biopsia no diagnóstica en la serie.

<b>Grupo Patología</b>	<b>Tipo de patología</b>	<b>n (%)</b>
<b>Patología vascular</b>	Infarto isquémico	12 (0,9%)
	Infarto hemorrágico	2 (0,5%)
	Cavernoma	8 (2%)
<b>Patología infecciosa</b>	Absceso por bacterias	18 (4,6%)
	Absceso por parásitos	3 (0,7%)
	Absceso por hongos	1 (0,2%)
<b>Patología neurológica</b>	Esclerosis múltiple	1 (0,2%)
<b>Iatrogenia</b>	Radionecrosis	2 (0,5%)
<b>No diagnóstica</b>	Biopsia inconclusa*	8 (2%)
	Biopsia negativa **	31 (7,6%)

\* Biopsia inconclusa: la muestra contiene tejido representativo de la lesión, pero no se puede alcanzar un diagnóstico anatomopatológico definitivo. Ejemplo: Ver “Materiales y Métodos”.

\*\* Biopsia negativa: el material obtenido no es válido para determinar la naturaleza de la lesión. Ejemplo: Ver “Materiales y Métodos”.

- Diagnóstico anatomopatológico definitivo en relación a las lesiones cerebrales en función del período metodológico.

Como en los análisis previos, el diagnóstico anatomopatológico definitivo predominante fue el de etiología tumoral con 109 (76,3%) casos, en el I Período, 169 (79,4%), en el II Período, y 43 (84,2%), en el III Período.

El resto de resultados son mostrados seguidamente (Tablas 17a, 17b) (Gráfico 34):

**Tabla 17a. Frecuencias, variable “Diagnóstico anatomopatológico definitivo”, de la patología tumoral en el I, II y III Período metodológico.**

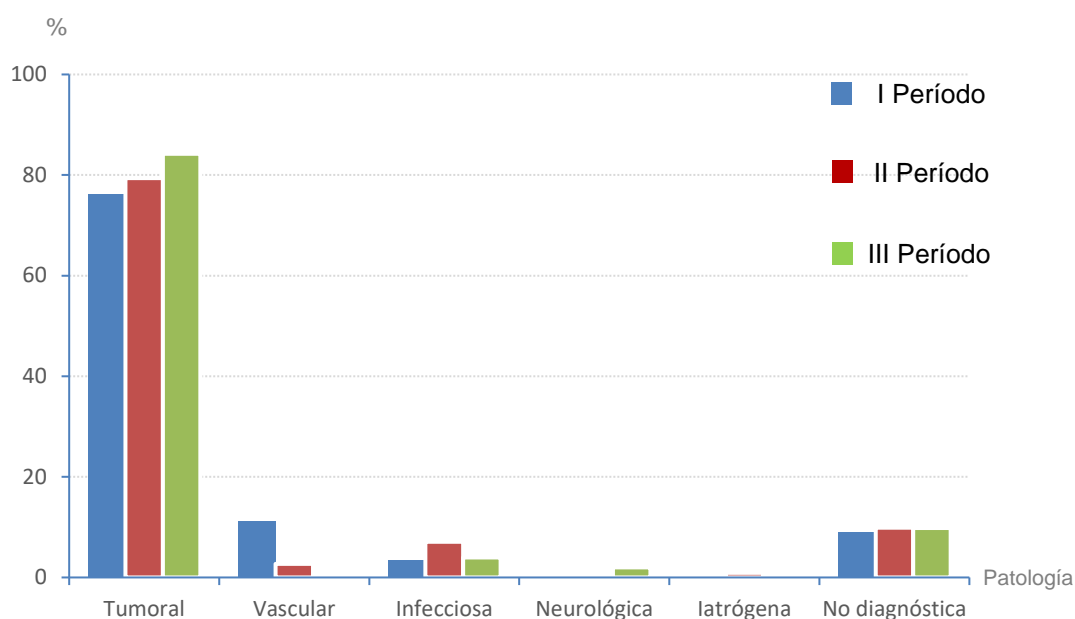
<b>Grupo Patología Tumoral (OMS 2007) 310</b>	<b>Tipo de Tumor</b>	<b>I Período n (%)</b>	<b>II Período n (%)</b>	<b>III Período n (%)</b>
<b>Tumores del tejido neuroepitelial</b>	Astrocitoma bajo grado	34 (23,8%)	54 (25,3%)	3 (5,9%)
	Astrocitoma alto grado	57 (39,9%)	86 (40,3%)	31 (60,8%)
	Tumor de plexos coroides	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)
	Neuroblastoma	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Linfomas y neoplasias hematopoyéticas</b>	Linfoma	0 (0%)	6 (2,8%)	8 (15,7%)
<b>Tumores de células germinales</b>	Germinoma	0 (0%)	2 (0,9%)	0 (0%)
<b>Tumores de la región selar</b>	Craneofaringioma	2 (1,4%)	3 (1,4%)	0 (0%)
<b>Metástasis</b>	Metástasis	13 (9,1%)	14 (6,6%)	1 (2%)
<b>Lesiones quísticas</b>	Quiste aracnoideo	2 (1,4%)	3 (1,4%)	0 (0%)

**Tabla 17b.** Frecuencias, variable “Diagnóstico anatomopatológico definitivo”, de la patología vascular, infecciosa, neurológica e iatrógena, junto con biopsia no diagnóstica según el período metodológico.

<b>Grupo Patología</b>	<b>Tipo de patología</b>	<b>I Período n (%)</b>	<b>II Período n (%)</b>	<b>III Período n (%)</b>
<b>Patología vascular</b>	Infarto isquémico	10 (7%)	2 (0,9%)	0 (0%)
	Infarto hemorrágico	0 (0%)	2 (0,9%)	0 (0%)
	Cavernoma	6 (4,2%)	2 (0,9%)	0 (0%)
<b>Patología infecciosa</b>	Absceso por bacterias	3 (2,1%)	13 (6,1%)	2 (4%)
	Absceso por parásitos	2 (1,4%)	1 (0,5%)	0 (0%)
	Absceso por hongos	0 (0%)	1 (0,5%)	0 (0%)
<b>Patología neurológica</b>	Esclerosis múltiple	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
<b>Iatrogenia</b>	Radionecrosis	0 (0%)	2 (0,9%)	0 (0%)
<b>No diagnóstica</b>	Biopsia inconclusa *	3 (2,1%)	4 (1,9%)	1 (2%)
	Biopsia negativa **	10 (7%)	17 (8%)	4 (7,8%)

\* Biopsia inconclusa: la muestra contiene tejido representativo de la lesión, pero no se puede alcanzar un diagnóstico anatomopatológico definitivo. Ejemplo: Ver “Materiales y Métodos”

\*\* Biopsia negativa: el material obtenido no es válido para determinar la naturaleza de la lesión. Ejemplo: Ver “Materiales y Métodos”.



**Gráfico 34.** Diagrama de barras. Diagnóstico anatomopatológico definitivo de las lesiones según el período.

#### **b) Biopsia no diagnóstica y razón por la que se produce.**

Tuvimos en cuenta para el estudio de esta variable las causas: a) Interpretación errónea por parte del Servicio de Anatomía Patológica (error AP) y b) Fallo en el establecimiento del blanco por parte del Servicio de Neurocirugía (error NCR). Consideramos, además, una tercera situación, c), en caso de que no pueda ser determinada la causa por la que no se alcanzó un diagnóstico.

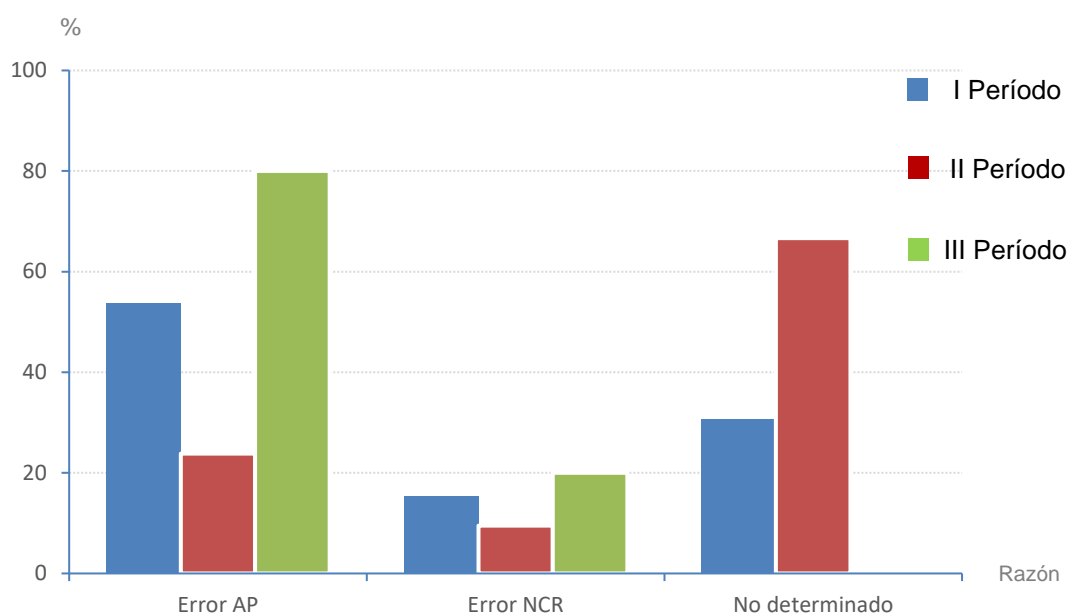
- Biopsia no diagnóstica y razón por la que se produce, en la serie.

Tal y como se ha mencionado con anterioridad, en nuestro trabajo tuvimos un total 39 (9,6%) biopsias no diagnósticas. Dentro de ellas, en 7 (17,9%), la razón fue la interpretación anatomopatológica errónea, mientras que en 14 (35,9%), se observó que el blanco no había sido posicionado de forma ideal para la obtención de tejido representativo de la lesión. En el resto de los casos, 18 (46,2,3%), no pudimos conocer la razón por la que un diagnóstico histopatológico definitivo, no fue establecido con claridad tras la intervención quirúrgica.

- Biopsia no diagnóstica y razón por la que se produce, en función del período metodológico.

En el I y III Períodos metodológicos, la razón mayoritaria por la que un diagnóstico anatomopatológico válido no fue alcanzado, fue el fallo a la hora de establecer un blanco ideal para la adquisición de tejido cerebral representativo de la lesión, a razón de, en el I Período, en 7 (53,8%) ocasiones, y en el III Período, en 4 (80%), mientras que en el II Período, fue la interpretación errónea del Servicio de Anatomía Patológica, la causa fundamental con 5 (23,9%). Los resultados son representados gráficamente a continuación (Gráfico 35):





**Gráfico 35.** Diagrama de barras. Razón por la que se produce una biopsia no diagnóstica sobre las lesiones cerebrales según el período metodológico.

#### 4.1.5.2 Aspectos relacionados con el manejo terapéutico.

Los aspectos estudiados en este apartado, estarán directamente relacionados con la orientación terapéutica del paciente posterior a la obtención de un diagnóstico anatomopatológico. Nos referimos, fundamentalmente, a un manejo quirúrgico y/o médico. En esta ocasión, los datos fueron adquiridos empleando las notas neuroquirúrgicas de las Historias Clínicas y los informes de los Servicios de Oncología, Radioterapia o Medicina Interna.

##### a) Realización de craneotomía en el paciente post-biopsia y razón por la que lleva a cabo.

La variable relacionada con la realización de craneotomía en el paciente, una vez realizada una biopsia estereotáctica, fue etiquetada como: a) Sí y b) No.

Mientras, las razones que llevaron a tomar la decisión de someter al paciente a una segunda intervención quirúrgica mediante la realización de una craneotomía, fueron recogidas como: a) Craneotomía tras el fracaso de la biopsia estereotáctica (fracaso), b) Craneotomía debido a desconfianza en el resultado anatomopatológico (desconfianza) y c) Craneotomía por considerarse ésta una estrategia terapéutica, una vez conocido el resultado anatomopatológico (renta).

- Realización de craneotomía post- biopsia y razón por la que se realiza, en la serie.

En el conjunto de nuestros pacientes, fue realizada una craneotomía tras la práctica de la biopsia estereotáctica en 82 (20,1%) casos, mientras que, en el resto, 325 (79,8%), no se planteó ninguna actuación neuroquirúrgica adicional tras el procedimiento estereotáctico.

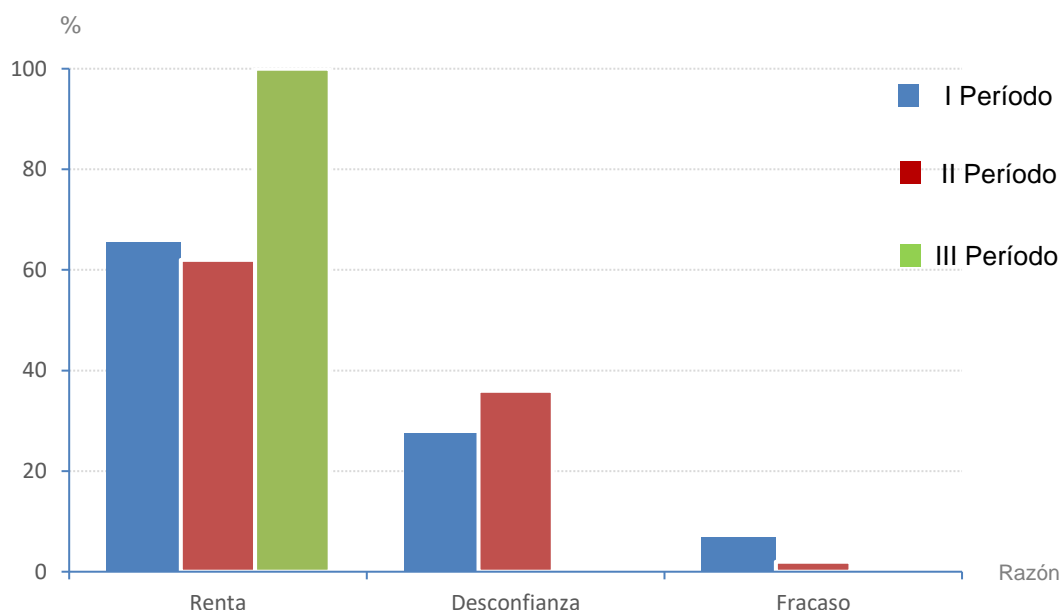
En relación a la razón que motivó la realización de las craneotomías, encontramos que el fundamento mayoritario fue el ser ésta considerada una estrategia terapéutica adecuada, una vez conocida la naturaleza anatomopatológica de la lesión intracraneal, dándose en 53 (64,7%) de los casos, mientras que en 26 (6,4%), la craneotomía tuvo como motivación la desconfianza en el resultado anatomopatológico. En tan sólo 3 (0,7%) casos, su indicación estuvo fundamentada en la no obtención de un diagnóstico por métodos estereotácticos.

- Realización de craneotomía post- biopsia y razón por la que se realiza, en función del período metodológico.

En el I Período se realizaron 29 (20,3%) craneotomías, en el II Período 50 (23,5%), y en el III Período 3 (5,9%).

En el conjunto de los tres períodos metodológicos, la práctica de una craneotomía para la exéresis de la lesión, fue la motivación mayoritaria tras el conocimiento de la etiología de la lesión. Este hecho, se dio en 19 (65,5%) casos en el I Período, en 31 (62%) en el II Período, y en 3 (100%) en el III Período.

La totalidad de nuestros hallazgos, son representados a continuación (Gráfico 36):



**Gráfico 36.** Diagrama de barras. Razón por la que se lleva a cabo craneotomía post-biopsia según el período metodológico.

#### **b) Diagnóstico anatomopatológico tras la realización de craneotomía.**

Siguiendo el esquema de ocasiones anteriores, el diagnóstico anatomopatológico emitido tras la obtención de muestra histológica posterior a la práctica de una craneotomía, fue etiquetado según los grupos: a) Patología tumoral, b) Patología Vascular, c) Patología infecciosa, d) Patología Neurológica y e) Iatrogenia.

- Diagnóstico anatomopatológico definitivo tras craneotomía en los pacientes de la serie.

Entre los pacientes de la serie en los que se optó por llevar a cabo una craneotomía tras la realización de la biopsia estereotáctica, el diagnóstico anatomopatológico alcanzado de forma más frecuente, fue el de etiología tumoral, con 70 (85,3%) casos. Mientras, la patología infecciosa tuvo una frecuencia de 5 (6,1%), y la patología vascular de  $n = 5$  (6,1%). No se describieron lesiones pertenecientes a otros grupos de patologías.

En cuanto a las biopsias no diagnósticas, encontramos que, a pesar de la realización de la craneotomía, se produjeron en 2 (2,4%) casos.

El resultado anatomopatológico tras craneotomía, fue coincidente con el resultado anatomopatológico final en el 76,8% ( $n = 63$ ) de los casos.

La frecuencia de presentación de los distintos tipos de lesiones (Tabla 18a, 18b) son detalladas a continuación.

**Tabla 18a.** Frecuencias, variable “Diagnóstico anatomopatológico tras craneotomía”, de la patología tumoral en la serie.

<b>Grupo Patología Tumoral (OMS 2007) <sup>310</sup></b>	<b>Tipo de Tumor</b>	<b>n (%)</b>
<b>Tumores del tejido neuroepitelial</b>	Astrocitoma bajo grado	27 (32,9%)
	Astrocitoma alto grado	34 (41,5%)
<b>Tumores de las meninges</b>	Meningioma	1 (1,2%)
<b>Metástasis</b>	Metástasis	6 (7,3%)
<b>Lesiones quísticas</b>	Quiste aracnoideo	1 (1,2%)
<b>Lesiones tumor-like</b>	Hamartoma	1 (1,2%)

**Tabla 18b.** Frecuencias, variable “Diagnóstico anatomopatológico tras craneotomía”, de la patología vascular e infecciosa, junto con biopsia no diagnóstica, en la serie.

<b>Grupo Patología</b>	<b>Tipo de patología</b>	<b>n (%)</b>
<b>Patología vascular</b>	Infarto isquémico	1 (1,2%)
	Infarto hemorrágico	4 (4,9%)
<b>Patología infecciosa</b>	Absceso por bacterias	4 (4,9%)
	Absceso por parásitos	1 (1,2%)
<b>No diagnóstica</b>	Biopsia inconclusa*	1 (1,2%)
	Biopsia negativa **	1 (1,2%)

\* Biopsia inconclusa: la muestra contiene tejido representativo de la lesión, pero no se puede alcanzar un diagnóstico anatomopatológico definitivo. Ejemplo: Ver “Materiales y Métodos”.

\*\* Biopsia negativa: el material obtenido no es válido para determinar la naturaleza de la lesión. Ejemplo: Ver “Materiales y Métodos”.

- Diagnóstico anatomopatológico definitivo en relación a las lesiones cerebrales en función del período metodológico.

El diagnóstico anatomopatológico definitivo predominante fue el de naturaleza tumoral, con 21 (72,6%) en el I Período, 46 (92%) en el II Período, y 3 (100%), en el III Período.

El resultado anatomopatológico tras craneotomía, fue coincidente con el resultado anatomopatológico final en el 75,5% (n = 19) de los casos en el I Período, en el 81,6% (n = 40) de las ocasiones en el II Período, y en el 100% (n = 33) de los casos en el III Período.

El resto de resultados pueden ser encontrados en las siguientes tablas y gráficos (Tablas 19a, 19b) (Gráfico 37):

**Tabla 19a.** Frecuencias, variable “Diagnóstico anatomopatológico tras craneotomía”, de la patología tumoral en el I, II y III Período metodológico.

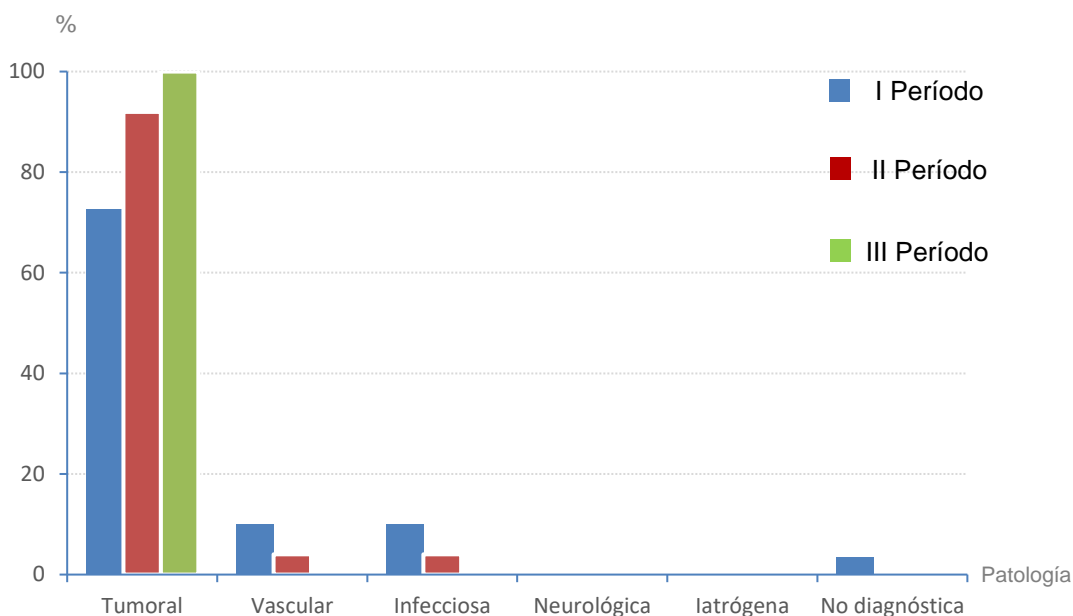
<b>Grupo Patología Tumoral (OMS 2007) <sup>310</sup></b>	<b>Tipo de Tumor</b>	<b>I Período n (%)</b>	<b>II Período n (%)</b>	<b>III Período n (%)</b>
<b>Tumores del tejido neuroepitelial</b>	Astrocitoma bajo grado	9 (31%)	18 (36%)	0 (0%)
	Astrocitoma alto grado	8 (27,6%)	23 (46%)	3 (100%)
<b>Tumores de las meninges</b>	Meningioma	1 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Metástasis</b>	Metástasis	2 (6,9%)	4 (8%)	0 (0%)
<b>Lesiones quísticas</b>	Quiste aracnoideo	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
<b>Lesiones tumor like</b>	Hamartoma	1 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)

**Tabla 18b.** Frecuencias, variable “Diagnóstico anatomopatológico tras craneotomía”, de la patología vascular, infecciosa, neurológica e iatrógena, junto con biopsia no diagnóstica según el período metodológico.

<b>Grupo Patología</b>	<b>Tipo de patología</b>	<b>I Período n (%)</b>	<b>II Período n (%)</b>	<b>III Período n (%)</b>
<b>Patología vascular</b>	Infarto isquémico	1 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Infarto hemorrágico	2 (6,9%)	2 (4%)	0 (0%)
<b>Patología infecciosa</b>	Absceso por bacterias	2 (6,9%)	2 (4%)	0 (0%)
	Absceso por parásitos	1 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>No diagnóstica</b>	Biopsia inconclusa *	1 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)
	Biopsia negativa **	1 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)

\* Biopsia inconclusa: la muestra contiene tejido representativo de la lesión, pero no se puede alcanzar un diagnóstico anatomopatológico definitivo. Ejemplo: Ver "Materiales y Métodos"

\*\* Biopsia negativa: el material obtenido no es válido para determinar la naturaleza de la lesión. Ejemplo: Ver "Materiales y Métodos".



**Gráfico 37.** Diagrama de barras. Diagnóstico anatomopatológico definitivo de las lesiones según el período.

### c) Terapia adyuvante recibida por el paciente tras el diagnóstico anatomopatológico.

Una vez establecida la naturaleza de la lesión cerebral, los pacientes fueron sometidos a diversos tipos de tratamientos, que han sido etiquetados para su estudio estadístico como: a) Ningún tratamiento activo (tratamiento paliativo), b) Radioterapia, c) Braquiterapia, d) Quimioterapia, e) Quimioterapia y Radioterapia y f) Tratamiento farmacológico (fundamentalmente analgesia, corticoterapia, y antibioterapia en función del tipo de lesión o situación del paciente; será detallado a nivel del estudio analítico).

- Terapia adyuvante recibida por los pacientes en la serie.

En nuestra serie, tras conocer la etiología de la lesión cerebral, los pacientes recibieron, mayoritariamente, tratamiento médico en 134 (32,9%) ocasiones, tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia en 111 (27,3%), radioterapia en 69 (17%) y ninguna terapia en 62 (15,2%). Mientras, el tratamiento con quimioterapia sólo, en 22 (5,4%) pacientes, y el tratamiento con braquiterapia, en 9 (2,2%), representaron un porcentaje inferior.

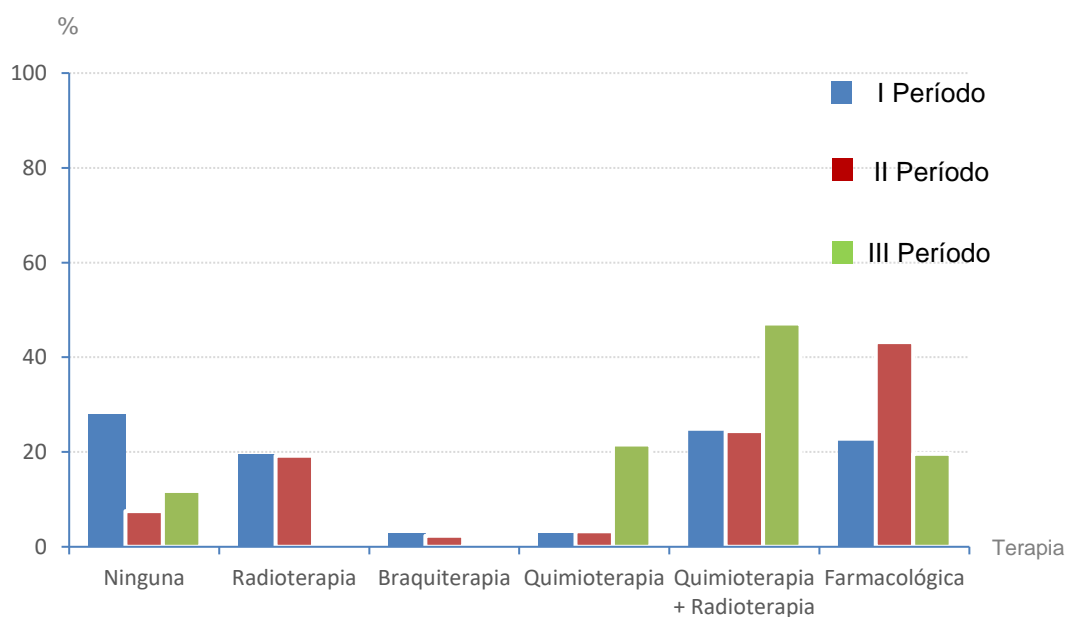
- Terapia adyuvante recibida por los pacientes de la serie según el período metodológico.

Si nos centramos en la terapia administrada de forma predominante en función del período metodológico, en el I Período y de forma mayoritaria, los casos, tras el diagnóstico

anatomopatológico, no recibieron ningún tratamiento en 40 (28%), en el II Período, el tratamiento mayoritario fue el farmacológico con 92 (43,2%) casos, y en el III Período, la terapia más frecuentemente empleada fue la combinación de radioterapia y quimioterapia, con 24 (47,1%). La totalidad de los resultados descriptivos en relación a la terapia recibida por los pacientes tras el diagnóstico anatomopatológico, pueden ser encontrados seguidamente (Tabla 20) (Gráfico 38).

**Tabla 20. Frecuencias, variable “Terapia adyuvante recibida por el paciente”, en el I, II y III Período metodológico.**

Tipo de Terapia	I Período n (%)	II Período n (%)	III Período n (%)
Ninguna	40 (28%)	16 (7,5%)	6 (11,8%)
Radioterapia	28 (19,5%)	41 (19,2%)	0 (0%)
Braquiterapia	4 (2,8%)	5 (2,3%)	0 (0%)
Quimioterapia	4 (2,8%)	7 (3,3%)	11 (21,6%)
Quimioterapia + Radioterapia	35 (24,5%)	52 (24,4%)	24 (47,1%)
Farmacológico	32 (22,4%)	92 (43,2%)	10 (19,6%)



**Gráfico 38.** Diagrama de barras. Terapia adyuvante recibida por el paciente tras diagnóstico anatomopatológico, según el período.

#### 4.1.5.3 Aspectos relacionados con el pronóstico.

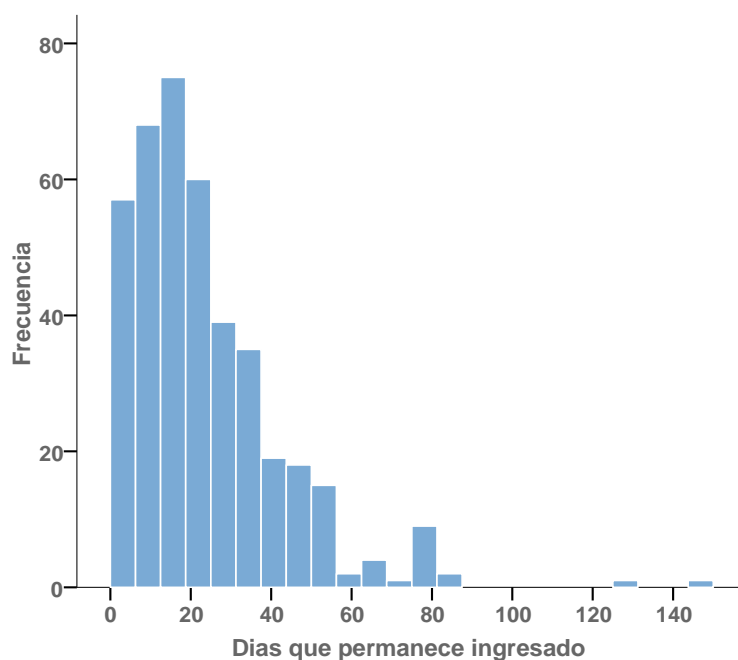
En el último apartado de los resultados descriptivos de nuestra Tesis, nos centraremos en tres variables, una cuantitativa y dos cualitativas, relacionadas con el pronóstico de los pacientes.

##### a) Tiempo de estancia hospitalaria.

- Datos de estancia hospitalaria de los pacientes de la serie.

En relación a las medidas de tendencia central que resumen esta variable, encontramos que nuestros pacientes tuvieron una estancia media hospitalaria de  $\bar{x} = 23,5$  días, con una mediana de 19 días y una moda de 3 días (Gráfico 39).

En cuanto a las medidas de variabilidad, la varianza fue de  $\delta^2 = 363,18$  días<sup>2</sup>, la desviación típica fue de  $\delta = 19$  días y el rango de  $R = 1 - 150$  días. De igual forma, según la fórmula  $\bar{x} \pm 2 \delta$ , el 95% de los pacientes se pueden enmarcar dentro de una estancia hospitalaria de  $23,5 \pm 38$  días, mientras que según la fórmula  $\bar{x} \pm 2,57 \delta$ , el 99% de los pacientes se encuentran dentro de un intervalo de estancia hospitalaria de  $23,5 \pm 48,8$  días.



**Gráfico 39.** Histograma de la variable cuantitativa continua “Tiempo de estancia hospitalaria”.

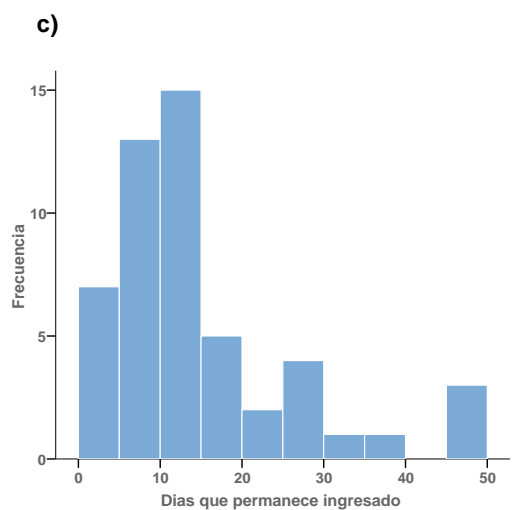
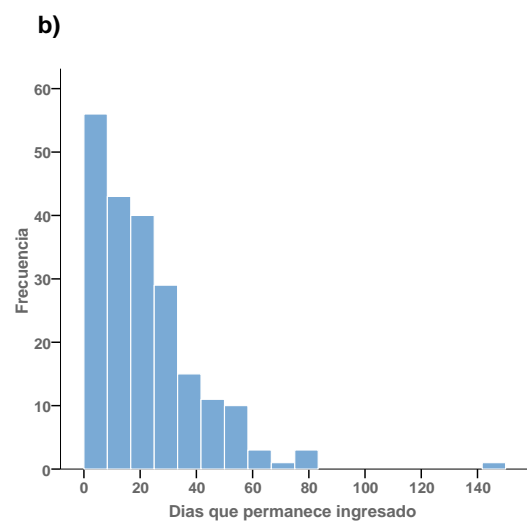
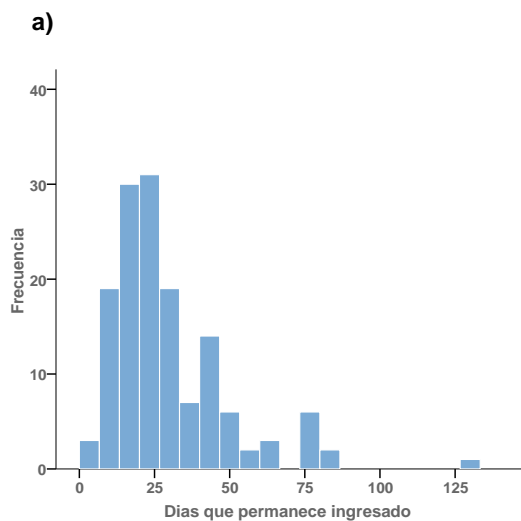
- Datos de estancia hospitalaria de los pacientes según el período metodológico.

En los distintos períodos metodológicos, las medidas de tendencia central y de variabilidad en relación a la variable “Estancia hospitalaria”, pueden ser encontradas a continuación (Tabla 21) (Gráficos 40, 41 y 42):



**Tabla 21. Síntesis de datos, variable “Estancia hospitalaria”, en el I, II y III Período metodológico.**

Años	$\bar{x}$	Mediana	Moda	$\delta^2$	$\delta$	Rango
<b>I Período</b>	29,3	23	32	395,1	19,8	3 - 131
<b>II Período</b>	21,7	17,5	3	354,5	18,8	1 - 150
<b>III Período</b>	14,6	12	12	133,3	11,5	1 – 50



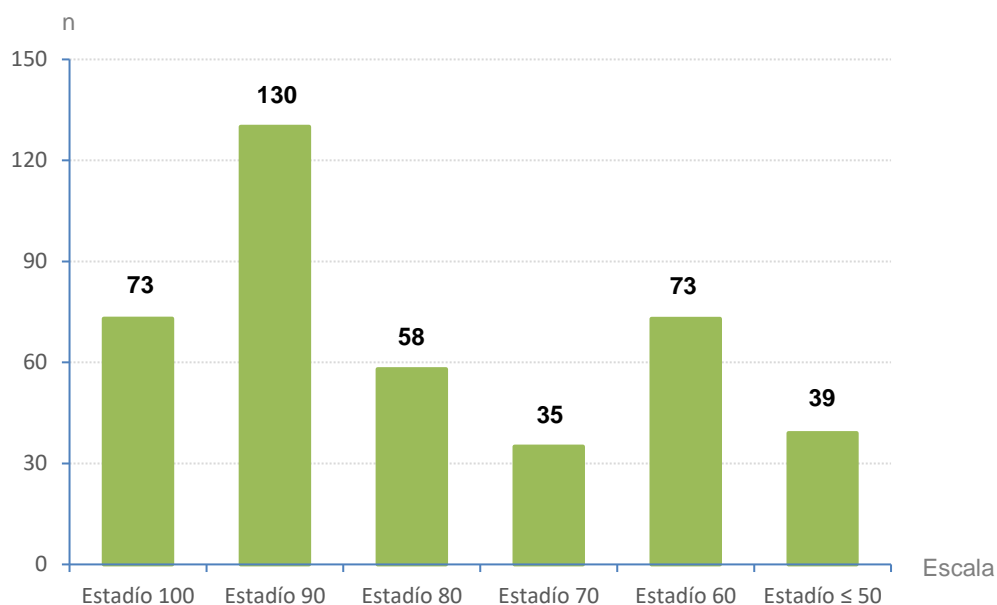
**Gráficos 40, 41, 42.** Histograma de la variable cuantitativa continua “Estancia hospitalaria”, por períodos.  
a) I Período. b) II Período. c) III Período.

## b) Calidad de vida del paciente al alta.

La calidad de vida del paciente al alta, fue estimada mediante la escala de Karnofski <sup>309</sup>, que diferencia entre 10 situaciones, desde el estadio 100, en el que el paciente, no muestra evidencia de enfermedad, hasta el estadio 0, en el que el paciente muestra un estado moribundo con progresión rápida de la enfermedad. Nosotros, tanto para simplificar la expresión y representación de los resultados descriptivos en esta variable, como para adecuarnos a la práctica clínica, hemos tenido en cuenta los estadios 100 al 60 en los que el paciente puede llegar a tener una cierta autonomía, de forma independiente, agrupando los estadios 50 al 0, donde el paciente es dependiente para sus actividades basales de la vida diaria, en una única etiqueta, quedando así: a) Estadio 100. Normal. No evidencia de enfermedad, b) Estadio 90. Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad, c) Estadio 80. Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad, d) Estadio 70. Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo, e) Estadio 60. Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo, y f) Estadio  $\leq 50$ . El paciente requiere gran atención, incapacitado, severamente incapacitado, encamado por completo, moribundo o fallecido.

- Calidad de vida de los pacientes al alta, en la serie.

La calidad de vida que, mayoritariamente, mostraron los pacientes de la serie al alta, fue un estadio de 90, en 130 (31,9%) de los casos, seguido de un estadio de 100 en 73 (17,9%), un estadio de 80 en 58 (14,3%), un estadio de 70 en 35 (8,6%) y un estadio de 60 en 73 (17,9%). En el caso del estadio  $\leq 50$ , lo encontramos en 39 (9,2%) casos del total de pacientes de la serie. (Gráfico 43).



**Gráfico 43.** Diagrama de barras. Escala de Karnofski al alta, de los pacientes en la serie.

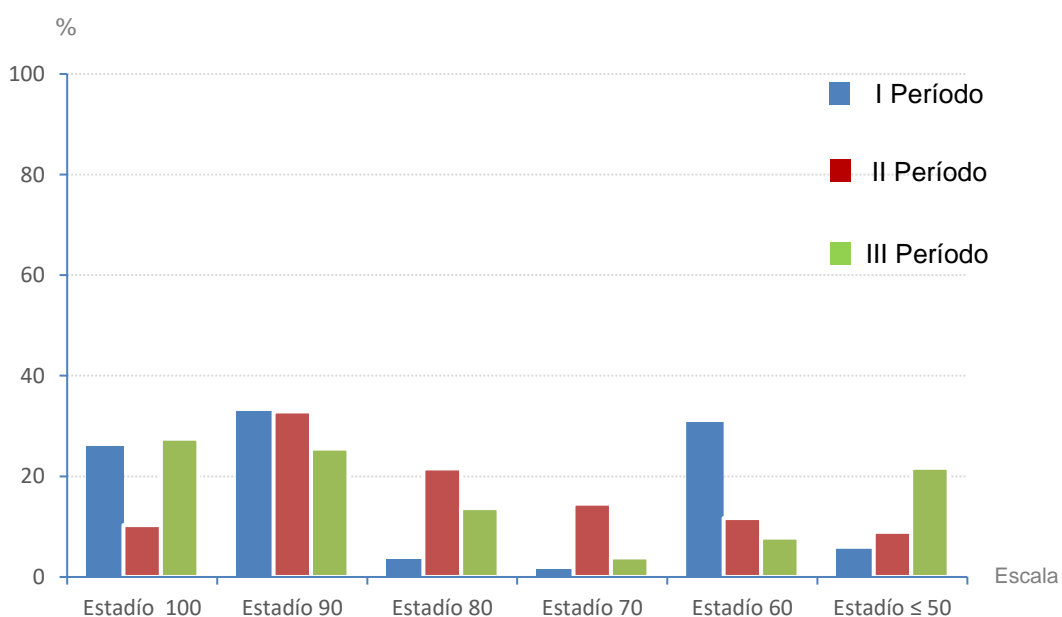
- Calidad de vida de los pacientes al alta, según el período metodológico.

En los períodos metodológicos I, con 47 (32,9%) casos, y II, con 70 (32,9%), los pacientes fueron dados de alta, mayoritariamente, con un Estadío de 90, es decir con signos y/o síntomas leves de enfermedad y pudiendo desarrollar una vida normal. En el caso del III Período, con 14 (27,5%) casos, los pacientes lo hicieron con un Estadío de 100, es decir, sin evidencia de enfermedad y pudiendo desarrollar una vida normal.

El resto de resultados, pueden ser encontrados en las siguientes páginas (Tabla 22) (Gráfico 44):

**Tabla 22. Frecuencias, variable “Calidad de vida de los pacientes al alta”, en el I, II y III Período metodológico.**

Escala Karnofski	I Período n (%)	II Período n (%)	III Período n (%)
100	37 (25,9%)	22 (10,3%)	14 (27,5%)
90	47 (32,9%)	70 (32,9%)	13 (25,5%)
80	5 (3,5%)	46 (21,6%)	7 (13,7%)
70	2 (1,4%)	31 (14,6%)	2 (3,9%)
60	44 (30,8%)	25 (11,7%)	4 (7,8%)
≤ 50	8 (5,6%)	19 (9%)	11 (21,7%)



**Gráfico 44.** Diagrama de barras. Escala de Karnofski de los pacientes al alta, según el período.

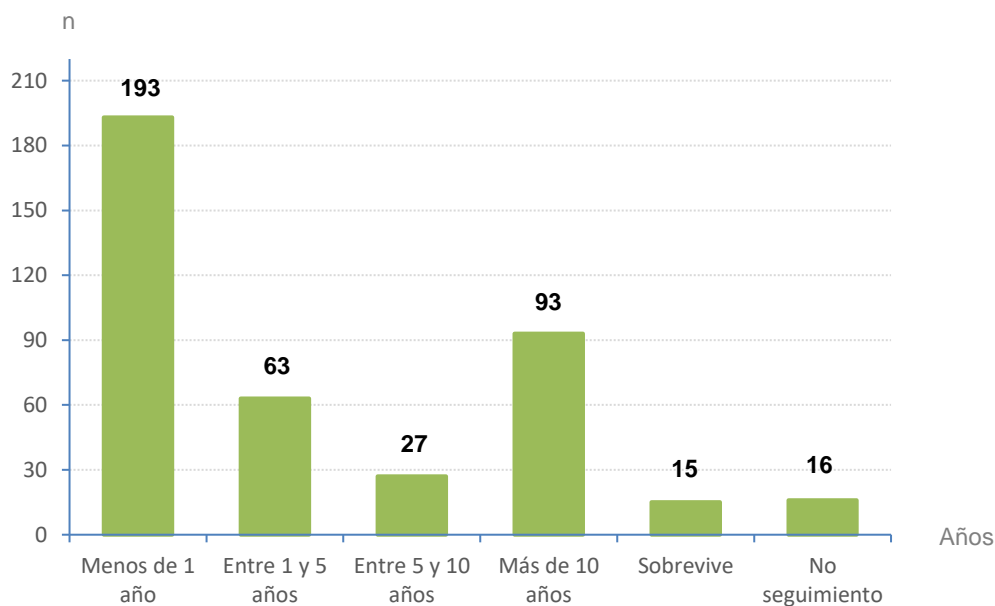
### c) Tiempo de supervivencia.

Para el estudio del tiempo de supervivencia, empleamos los siguientes valores, considerando los pronósticos más habituales de las distintas patologías cerebrales <sup>272</sup>: a) Tiempo de supervivencia  $\leq 1$  año, b) Tiempo de supervivencia  $> 1$  año y  $\leq 5$  años, c) Tiempo de supervivencia  $> 5$  años y  $\leq 10$  años, d) Tiempo de supervivencia  $> 10$  años y e) El paciente aún sobrevive.

- Tiempo de supervivencia de los pacientes en la serie.

En cuanto a los resultados en la serie, los pacientes, mayoritariamente, fallecieron en el primer año tras la caracterización anatomopatológica de su lesión intracraneal, 193 (47,4%). Mientras, un total de 63 (15,5%), fallecieron entre el año y los 5 años desde el diagnóstico, un total de 27 (6,6%), lo hicieron entre los 5 y 10 años desde el diagnóstico, y en 93 (22,9%) el fallecimiento produjo más de una década después del diagnóstico de su enfermedad. En 15 (3,7%), se observa que son pacientes que todavía viven y realizan controles en consultas externas de diversas especialidades.

En un total de 16 (3,9%) pacientes, se perdió el seguimiento (Gráfico 45).



**Gráfico 45.** Diagrama de barras. Tiempo de supervivencia de los pacientes en la serie.

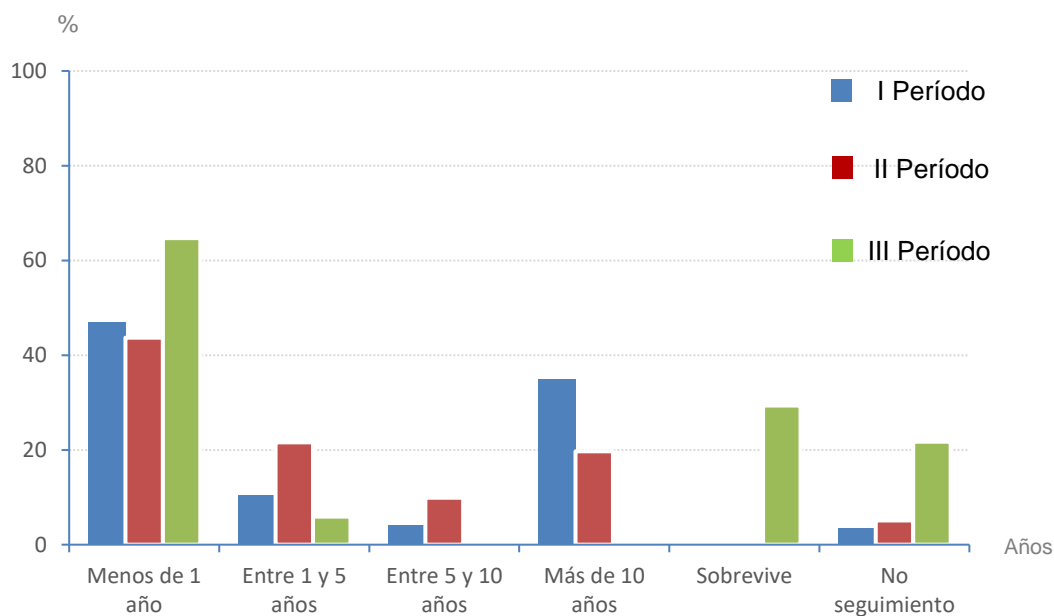
- Tiempo de supervivencia de los pacientes, según el período metodológico.

En la totalidad de los tres períodos metodológicos, la supervivencia más prevalente fue la que correspondió a  $\leq 1$  año tras el diagnóstico de la enfermedad. En concreto, esto ocurrió en el I Período en 67 (46,9%) pacientes, en el II Período en 93 (43,7%), y en el III Período en 33 (64,7%).

A continuación, mostramos el resto de los valores de esta variable (Tabla 23) (Gráfico 46):

**Tabla 23. Frecuencias, variable “Tiempo de supervivencia”, en el I, II y III Período metodológico.**

Tiempo (años)	I Período n (%)	II Período n (%)	III Período n (%)
≤ 1	67 (46,9%)	93 (43,7%)	33 (64,7%)
> 1 y ≤ 5	15 (10,5%)	46 (21,6%)	3 (5,9%)
> 5 y ≤ 10	6 (4,2%)	21 (9,9%)	0 (0%)
> 10	50 (35%)	42 (19,7%)	0 (0%)
Sobrevive	0 (0%)	0 (0%)	15 (29,4%)
No seguimiento	5 (3,5%)	11 (5,1%)	11 (21,7%)



**Gráficos 46.** Diagrama de barras. Tiempo de supervivencia de los pacientes, según el período.

Con la variable “Tiempo de supervivencia”, finalizamos, como se ha mostrado, el completo estudio descriptivo de las características de los casos y sus lesiones cerebrales, las peculiaridades de la técnica quirúrgica en el contexto de una biopsia estereotáctica, y los aspectos diagnósticos, terapéuticos y pronósticos de las patologías diagnosticadas y los pacientes.

Pasamos, en las siguientes páginas, a mostrar los resultados encontrados tras el estudio estadístico analítico.

## **B. RESULTADOS II.**

Una vez resumidos y comunicados los datos de nuestra serie de pacientes, mediante técnicas de estadística descriptiva, pasamos ahora al estudio inferencial o analítico de dichos datos, con la finalidad de establecer afirmaciones que puedan dar respuesta a los objetivos de este trabajo.

### **4.2 Estudio estadístico analítico.**

Emplearemos los test estadísticos mencionados en la “Metodología”, siguiendo las teorías matemáticas estadísticas correspondientes para su aplicación <sup>317,318,319</sup>.

Realizaremos un recorrido sobre las variables presentadas y descritas, deteniéndonos en aquellas de interés desde un punto de vista analítico. Inicialmente, estudiaremos la homogeneidad entre los grupos correspondientes a los distintos periodos metodológicos y, posteriormente, consideraremos 4 grandes subapartados:

- a) Aspectos analíticos relacionados con el rendimiento diagnóstico de la biopsia estereotáctica.
- b) Aspectos analíticos relacionados con las complicaciones de la biopsia estereotáctica.
- c) Aspectos analíticos relacionados con la correspondencia entre diagnósticos emitidos por los distintos especialistas.
- d) Aspectos analíticos relacionados con el pronóstico de los pacientes sometidos a biopsia estereotáctica.

Al igual que en el estudio descriptivo, nuestros resultados serán valorados e interpretados en relación a la serie, y en caso de que existiera significación estadística, también en relación a cada período metodológico.

El resumen de todos los resultados obtenidos en este parte de nuestro trabajo, pueden ser encontrados en el apartado 4.2.6. en forma de tablas (Tablas 82, 83, 84, 85, 86).

#### 4.2.1 Homogeneidad entre los grupos de los distintos períodos metodológicos.

Para comenzar con el estudio analítico, y de forma previa a cualquier comparación entre grupos, es necesario valorar si existe o no homogeneidad entre ellos en cuanto a sus características demográficas básicas, con vistas a tener en cuenta estas diferencias, si las hubiera, y no incurrir en sesgos a la hora de realizar la interpretación de las mediciones. Así, compararemos los tres grupos diferenciados según el período metodológico, en función de las variables “Sexo” y “Edad”, por ser éstas las variables demográficas más representativas. Ver resumen en Tabla 82.

- Homogeneidad entre grupos en relación a la variable “**Sexo**” (Tabla 24).

**Tabla 24.**

	Valor	gl	Significación
Chi-cuadrado de Pearson	1,372	2	0,504

Con una  $p = 0,504$ , no se producen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la composición de hombres y mujeres en los grupos de los distintos períodos metodológicos, por lo que manejaremos grupos homogéneos en relación a la variable “Sexo”.

- Homogeneidad entre grupos en relación a la variable “Edad” (Tabla 25).

**Tabla 25.**

ANOVA	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significación
Inter-grupos	4176,569	2	2088,284	7,297	0,001
Intra-grupos	115621,367	404	286,192		
Total	119797,936	406			

De esta forma, y con una  $p = 0,001$ , se aprecia que existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de pacientes, en cuanto a la media de edad a la que fueron indicadas las biopsias, según el período metodológico.

Teniendo en cuenta los resultados descriptivos en este sentido, el grupo de pacientes biopsiados durante el III Período metodológico, presentaron una edad media,  $\bar{x} = 59,6$  años, significativamente más elevada que la mostrada por los pacientes durante el I y II Períodos metodológicos.



#### 4.2.2 Aspectos analíticos relacionados con el rendimiento diagnóstico de la biopsia estereotáctica.

Para determinar qué posibles variables podrían influir en el rendimiento diagnóstico de una biopsia estereotáctica, creemos que deben ser consideradas algunas de aquellas relacionadas tanto con la lesión cerebral, como con el procedimiento quirúrgico. Ver resumen en Tabla 83. No encontramos diferencias respecto al rendimiento diagnóstico de la biopsia, entre los distintos periodos metodológicos ( $p = 0,864$ ).

##### 4.2.2.1 Características de la lesión cerebral y rendimiento diagnóstico.

Nos detendremos en todas aquellas variables anatómicas y radiológicas que, a nuestro juicio, podrían condicionar la emisión de un resultado anatomopatológico definitivo.

##### a) Localización de la lesión y rendimiento diagnóstico.

Para el estudio de estas variables, desde el punto de vista analítico, diferenciaremos entre: a) Lesiones situadas en regiones profundas, siendo consideradas éstas como aquellas lesiones cuya ubicación se encontraba en estructuras diencefálicas o en tronco del encéfalo, y b) Lesiones situadas en otras regiones anatómicas cerebrales, más concretamente telencéfalo, cerebelo y las de localización múltiple.

- Asociación entre localización de la lesión cerebral y rendimiento diagnóstico en la serie (Tabla 26).

**Tabla 26.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Localización	Profunda	43	9	52	0,043
	Otra	325	30	355	
	Total	368	39	407	

Con una  $p = 0,043$ , observamos una asociación estadísticamente significativa entre la localización de la lesión y el resultado anatomopatológico definitivo, de tal forma que, si la lesiones estaban situadas en el diencefalo o en el tronco encefálico, regiones profundas, podía ser encontrado con mayor frecuencia en los informes, el resultado anatomopatológico definitivo de "Biopsia no diagnóstica".

- Asociación entre localización de la lesión cerebral y rendimiento diagnóstico, según el período metodológico.

Los resultados desglosados en periodos metodológicos, muestran que fue únicamente en el III Período metodológico, con  $p = 0,043$ , en el que la localización de la lesión biopsiada en regiones profundas estaba asociada, de forma estadísticamente significativa, a una mayor frecuencia de biopsias no diagnósticas (Tabla 27). En el I período obtuvimos una  $p = 0,493$  y en el II Período una  $p = 0,086$ .

**Tabla 27. III Período.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Localización	Profunda	9	3	12	0,043
	Otra	37	2	39	
	Total	46	5	51	

**b) Densidad radiológica de la lesión y rendimiento diagnóstico.**

Dicotomizamos la variable “Densidad radiológica” para facilitar su estudio, teniendo en cuenta la nomenclatura empleada sobre TC cerebral en radiología y basados en nuestras categorías descriptivas. Diferenciamos entre: a) Lesiones totalmente hipodensas y, b) Lesiones con otro tipo de densidad radiológica, es decir lesiones hiperdensas, isodensas, isodendensas – hipodensas, isodensas – hipodensas, isodensas – hiperdensas o hipodensas – hiperdensas.

- Asociación entre densidad radiológica y rendimiento diagnóstico en la serie (Tabla 28):

**Tabla 28.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Densidad	Hipodensa	120	18	138	0,089
	Otra	248	21	269	
	Total	368	39	407	

De esta forma, la  $p = 0,089$ , nos indica que no existe relación entre ambas variables y que, por tanto, la densidad radiológica de la lesión no influye a la hora de establecer un diagnóstico anatomopatológico definitivo.

- Asociación entre densidad radiológica y rendimiento diagnóstico, según el período metodológico.

Si nos centramos en cada uno de los períodos de forma independiente, y a diferencia del estudio global en la serie, encontramos asociación entre ambas variables en el II Período, con  $p = 0,030$ . Más concretamente, si consideramos los resultados descriptivos, encontramos que, si las lesiones a biopsiar se mostraban en el TC cerebral como lesiones totalmente hipodensas, era más frecuente no alcanzar un diagnóstico anatomopatológico suficiente para el manejo terapéutico del paciente (Tabla 29). En el resto de períodos tuvimos un nivel de significación de  $p = 0,809$  en el I Período y de  $p = 0,662$  en el III Período.

**Tabla 29. II Período.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Densidad	Hipodensa	72	13	85	0,030
	Otra	120	8	128	
	Total	192	21	213	

**c) Presencia de componente quístico y rendimiento diagnóstico.**

Diferenciaremos entre: a) Lesiones con componente quístico mayoritario o predominante en la estructura y, b) Lesiones sin componente quístico mayoritario.

- Asociación entre presencia de componente quístico y rendimiento diagnóstico en la serie (Tabla 30).

**Tabla 30.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Componente Quístico	Sí	74	14	88	0,023
	No	294	25	319	
	Total	368	39	407	

Ante este resultado, con  $p = 0,023$ , y si consideramos los resultados descriptivos a la hora de realizar la interpretación de la tabla de contingencia, encontramos que aquellas lesiones con un gran componente quístico en su estructura, pueden suponer un mayor número de biopsias no diagnósticas si, sobre ellas, se realiza una biopsia estereotáctica.

- Asociación entre componente quístico y rendimiento diagnóstico, según el período metodológico.

El estudio estadístico descriptivo por períodos metodológicos, no mostró que, en ninguno de ellos, existiera asociación estadísticamente significativa entre el componente quístico en la lesión y el rendimiento diagnóstico. El grado de significación en el I Período fue de  $p = 0,258$ , en el II Período de  $p = 0,072$ , y en el III Período de  $p = 0,051$ .

**d) Necrosis y rendimiento diagnóstico.**

Con objeto analítico agrupamos en dos, los cuatro grados de necrosis que establecimos en los resultados descriptivos: a) Necrosis ausente o en áreas reducidas aisladas y, b) Necrosis en áreas de la lesión extensas, o muy extensas y confluyentes.

- Asociación entre el grado de necrosis de la lesión cerebral y rendimiento diagnóstico en la serie (Tabla 31).

**Tabla 31.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Necrosis	Ausente - Leve	226	25	251	0.743
	Moderada - Extensa	142	14	156	
	Total	368	39	407	

A la vista de los resultados, no encontramos en la serie, asociación entre el grado de necrosis y una mayor frecuencia de biopsias diagnósticas,  $p = 0,743$ .

- Asociación entre el grado de necrosis y el rendimiento diagnóstico, según el período metodológico.

Mientras en el I y II Período metodológicos, con  $p = 0,059$  y  $p = 0,807$  respectivamente, los resultados fueron coincidentes con el análisis total de los casos, no ocurrió así en el III Período, que mostró una  $p = 0,040$ . De esta forma y en este período, existió una asociación estadísticamente significativa entre ambas variables en el sentido de que, cuanto mayor grado de necrosis presentara el tejido biopsiado, mayor era la posibilidad de que la biopsia no resultara diagnóstica (Tablas 32):

**Tabla 32. III Período.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Necrosis	Ausente - Leve	22	0	22	0,040
	Moderada - Extensa	24	5	29	
	Total	46	5	51	

#### **e) Edema circundante a la lesión y rendimiento diagnóstico.**

Como en la variable previa, se agruparon con objeto práctico analítico en dos, los distintos grados detallados en el apartado descriptivo de nuestro estudio, a saber: a) Edema perilesional ausente o leve, frente a b) Edema perilesional moderado o extenso.

- Asociación entre edema de la lesión cerebral y rendimiento diagnóstico en la serie (Tabla 33).

**Tabla 33.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Edema	Ausente - Leve	171	14	185	0,036
	Moderada - Extenso	197	25	222	
	Total	368	39	407	

La asociación estadísticamente significativa entre el grado de edema y el rendimiento diagnóstico, con una  $p = 0,036$ , muestra que conforme mayor es el edema que rodea una lesión a biopsiar, con mayor posibilidad se dieron biopsias no diagnósticas en nuestra serie.

- Asociación entre edema perilesional y rendimiento diagnóstico, según el período metodológico.

Analizados de forma separada, en ninguno de los tres períodos metodológicos encontramos asociación significativamente estadística entre ambas variables. En el I Período, obtuvimos una  $p = 0,255$ , en el II Período fue de  $p = 0,160$  y en el III Período metodológico fue de  $p = 0,271$ .

#### f) Captación de contraste y rendimiento diagnóstico.

La última variable de carácter radiológico, cuya asociación con el rendimiento diagnóstico de la biopsia estereotáctica procederemos a analizar, es el comportamiento de las lesiones cerebrales tras la administración de contraste. En esta ocasión, nuestra dicotomización vendrá dada por las situaciones: a) Ausencia total de realce tras la administración de contraste, y b) Captación de contraste leve (aunque apreciable), moderada y extensa.

- Asociación entre la captación de contraste mostrada por la lesión cerebral y rendimiento diagnóstico en la serie (Tabla 34).

**Tabla 34.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Captación	Ausente	63	14	77	0,004
	Leve - Moderada - Extensa	305	25	330	
	Total	368	39	407	

Se observó asociación estadísticamente significativa, con  $p = 0,004$ , de tal forma que las lesiones que no presentaban ningún grado de captación de contraste, tras la obtención de una muestra mediante biopsia estereotáctica, fueron informadas con mayor frecuencia como "Biopsia no diagnóstica", frente a aquellas que mostraban cierto grado de captación de contraste.

- Asociación entre captación de contraste y rendimiento diagnóstico, según el período metodológico.

Encontramos, al realizar el análisis por períodos metodológicos, significación estadística en el I Período, con  $p = 0,008$ , y con una asociación entre variables en el mismo sentido que la hallada en el estudio global de la serie (Tabla 35). Mientras, en el II Período, con  $p = 0,072$ , y en el III Período, con  $p = 0,634$ , no se produjo significación estadística.

**Tabla 35. I Período**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Captación	Ausente	21	6	27	0,008
	Leve - Moderada - Extensa	109	7	116	
	Total	130	13	143	

#### 4.2.2.2 Peculiaridades del procedimiento quirúrgico y rendimiento diagnóstico.

Las variables que, creemos, deben ser consideradas en relación al procedimiento quirúrgico, como aquellas posibles causas por las que el rendimiento diagnóstico de una biopsia estereotáctica pudiera verse afectado, son estudiadas a continuación.

##### a) Sistemática de planificación y rendimiento diagnóstico.

En cuanto a la sistemática de planificación, diferenciaremos entre: a) Planificación empleando softwares informáticos habituales a nivel usuario que, en nuestro caso, se dieron entre los años 1982 y 1998 y, b) Planificación empleando softwares proporcionados y desarrollados, para estos fines, por casas comerciales que, en nuestro caso, fueron manejados entre los años 1998 hasta el 2016.

- Asociación entre la sistemática de planificación y rendimiento diagnóstico en la serie (Tabla 36).

**Tabla 36.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Planificación	Software habitual	225	20	245	0,232
	Software comercial	143	19	162	
	Total	368	39	407	

Con  $p = 0,232$ , no encontramos asociación entre el tipo software empleado a la hora de planificar la biopsia estereotáctica, y el rendimiento diagnóstico del procedimiento.

- Asociación entre sistemática de planificación y rendimiento diagnóstico, según el período metodológico.

En esta ocasión, sólo pudimos analizar el II Período metodológico, debido a que en el I Período siempre fueron empleados softwares habituales a nivel usuario en informática (ejemplo MS-DOS), mientras que en III Período siempre fueron empleados softwares desarrollados por una

casa comercial (ejemplo, Framelink®). En el II Período, al igual que en la serie, no fue encontrada asociación estadísticamente significativa entre ambas variables,  $p = 0,068$ .

#### b) Número de blancos y rendimiento diagnóstico.

A la hora de llevar a cabo el análisis estadístico respecto a esta variable, dividimos nuestros procedimientos quirúrgicos entre: a) Se establece y toma muestra en un solo blanco y, b) Se establece y toma muestra desde dos o más blancos.

- Asociación entre el número de blancos y el rendimiento diagnóstico en la serie (Tabla 37).

**Tabla 37.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Nº Blancos	Uno	343	33	376	0,054
	Dos o más	25	6	31	
	Total	368	39	407	

Nuestro estudio puso de manifiesto la existencia de una  $p = 0,054$ , por lo que en el análisis global de la serie, no encontramos que el llevar a cabo un mayor número de blancos mejorara el rendimiento diagnóstico de nuestras biopsias.

- Asociación entre número de blancos y rendimiento diagnóstico, según el período metodológico.

Se produjo asociación estadísticamente significativa en el I Período metodológico, con  $p = 0,021$ , entre ambas variables, de tal forma que, a mayor número de blancos, con menor frecuencia la biopsia era informada como no diagnóstica (Tabla 38). En cambio, este fenómeno no fue observado en el resto de períodos con  $p = 0,690$ , en el II Período, y  $p = 0,739$  en el III Período.

**Tabla 38. I Período.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Nº Blancos	Uno	112	8	120	0,021
	Dos o más	18	5	23	
	Total	130	13	143	

#### c) Realización de biopsia intraoperatoria y rendimiento diagnóstico.

La dicotomización de la variable se produjo entre: a) Se realiza biopsia intraoperatoria y, b) No se realiza biopsia intraoperatoria.

- Asociación entre la realización de biopsia intraoperatoria y el rendimiento diagnóstico en la serie (Tabla 39).

**Tabla 39.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Biopsia	Sí	308	27	375	0,024
	No	60	12	32	
	Total	368	39	407	

Los resultados muestran un 7,2 % de biopsias no diagnósticas si se lleva a cabo valoración anatomopatológica intraoperatoria, frente a un 37,5% de biopsias no diagnósticas si esta valoración no se realiza. Con una  $p = 0,024$ , se da asociación estadísticamente significativa entre ambas variables, de tal forma que la realización de biopsia intraoperatoria, mejora el rendimiento diagnóstico final de la técnica.

- Asociación entre biopsia intraoperatoria y rendimiento diagnóstico, según el período metodológico.

En el I Período metodológico, y como ya hemos visto en los resultados descriptivos, en todos los casos,  $n = 143$ , menos en 4, se realizó estudio intraoperatorio de la muestra obtenida, por lo que no se produjo asociación entre ambas variables, con una  $p = 0,521$ . En cambio, en el II Período, con una  $p = 0,045$  y en el III Período, con una  $p = 0,013$ , se observó asociación estadísticamente significativa entre estas variables, en el sentido de que en aquellos casos en los que no se realizaba biopsia intraoperatoria con la que adecuar la toma de muestras con vistas a un diagnóstico anatomopatológico definitivo, se producía, con mayor frecuencia, un diagnóstico no válido para el futuro manejo terapéutico del paciente (Tabla 40, 41).

**Tabla 40. II Período.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Biopsia	Sí	155	13	168	0,045
	No	37	8	45	
	Total	192	21	213	

**Tabla 41. III Período.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Biopsia	Sí	27	0	27	0,013
	No	19	5	24	
	Total	46	5	51	



**d) Neurocirujano que realiza el procedimiento y rendimiento diagnóstico.**

Como ya se ha establecido en los resultados descriptivos, realizaremos, para el estudio analítico, la división entre: a) Neurocirujanos con experiencia en técnicas estereotácticas y, b) Neurocirujanos con contacto ocasional con técnicas estereotácticas.

- Asociación entre neurocirujano que realiza el procedimiento y el rendimiento diagnóstico en la serie (Tabla 42).

**Tabla 42.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Neurocirujano	Experto	306	23	329	0,001
	No Experto	62	13	78	
	Total	368	39	407	

En nuestra serie, con  $p = 0,024$ , y debido a la asociación estadística encontrada, las biopsias estereotácticas desarrolladas por aquellos neurocirujanos que no eran expertos en técnicas estereotácticas, daban como resultado, con mayor frecuencia, resultados anatomopatológicos de "Biopsia no diagnóstica".

- Asociación entre neurocirujano que realiza el procedimiento y rendimiento diagnóstico, según el período metodológico.

No encontramos asociación entre ambas variables en el I Período metodológico,  $p = 0,521$ . Sin embargo, en el II Período, con  $p = 0,005$ , y en el III Período con  $p = 0,014$ , obtuvimos asociación estadísticamente significativa entre ambas variables, en el mismo sentido que las observadas en la serie, es decir que aquellas biopsias desarrolladas por neurocirujanos no habituados al manejo de las técnicas estereotácticas eran infomadas, con mayor frecuencia, como no diagnósticas, frente a aquellas biopsias llevadas a cabo por neurocirujanos expertos en técnicas estereotácticas (Tabla 43, 44).

**Tabla 43. II Período.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Neurocirujano	Experto	165	13	178	0,005
	No Experto	27	8	35	
	Total	192	21	213	

**Tabla 44. III Período.**

		Biopsia Diagnóstica	Biopsia No diagnóstica	Total	$\chi^2(p)$
Neurocirujano	Experto	34	1	35	0,014
	No Experto	12	4	16	
	Total	46	5	51	

#### 4.2.2.3 Análisis de regresión logística multivariante.

Una vez analizadas algunas de las variables y su posible asociación con el rendimiento diagnóstico de la biopsia estereotáctica, quisimos conocer si era posible realizar predicciones sobre si una biopsia sería diagnóstica o no, variable dependiente, en función de las variables ya estudiadas, que, en este caso, se configuran como variables independientes o predictoras. Como en anteriores ocasiones, y para facilitar la interpretación de los resultados, fueron dicotomizadas. Para ello, empleamos el test de regresión logística binaria aplicado a la serie, con los siguientes resultados (Tabla 45).

**Tabla 45.**

Variable dicotomizada	B	E.T	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	IC (95%) para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Localización	0,526	0,544	0,937	1	0,333	1,693	0,583	4,914
Densidad	-0,415	0,422	0,965	1	0,326	0,661	0,289	1,511
Componente quístico	-0,910	0,426	4,557	1	0,033	0,403	0,175	0,928
Necrosis	-0,418	0,484	0,748	1	0,387	0,658	0,255	1,698
Edema	-0,043	0,551	0,006	1	0,938	0,958	0,326	2,820
Captación	-0,868	0,457	3,611	1	0,057	0,420	0,172	1,028
Planificación	0,423	0,478	0,784	1	0,376	1,526	0,598	3,893
Nº Blancos	0,823	0,609	1,828	1	0,176	2,278	0,691	7,514
Biopsia Intraoperatoria	0,350	0,574	0,371	1	0,542	1,419	0,460	4,373
Neurocirujano	1,008	0,476	4,488	1	0,034	2,739	1,078	6,957

Si observamos la tabla, encontramos que las variables que presentan significación estadística en este modelo son la presencia o no de “Componente quístico”, con  $p = 0,033$  y la variable “Neurocirujano que realiza el procedimiento”, con  $p = 0,034$ . Además, la variable “Comportamiento tras la administración de contraste”, tiene una  $p = 0,057$ , que resulta próxima a la significación estadística.

De esta manera, si eliminamos del modelo todas las variables que no presentan asociación con el rendimiento diagnóstico, y conservamos sólo las tres variables previas, encontramos (Tabla 46):

**Tabla 46.**

Variables	B	E.T	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	IC (95%) para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Componente quístico	-0,926	0,375	6,091	1	0,014	0,396	0,190	0,826
Captación	-1,162	0,380	9,359	1	0,002	0,313	0,149	0,659
Neurocirujano	1,399	0,371	14,24	1	0,001	4,049	1,959	8,372

En esta ocasión, y una vez eliminadas las variables no relacionadas con la variable dependiente, se produce la significación de las tres variables, con  $p = 0,014$  en relación al “Componente quístico”, con  $p = 0,002$ , en relación al “Comportamiento tras la administración de contraste” y  $p = 0,001$  en cuanto al “Neurocirujano que realiza el procedimiento”.

Si tenemos en cuenta las tablas de contingencia construidas en los respectivos apartados correspondientes a estos ítems, podemos llevar a cabo la interpretación de los resultados.

En el caso del componente quístico, el *odds ratio* (Exp (B)) de 0,396 (inferior a 1), nos indica que si la lesión a biopsiar tiene un gran componente quístico, es 0,396 veces más frecuente obtener un diagnóstico no concluyente con respecto a si la lesión no presenta esta característica. Dicho de otra forma, y aplicando la fórmula de la probabilidad ( $Odds / 1 + Odds$ ), encontramos que hay un 28,3% más de probabilidad de que la biopsia salga no diagnóstica, si ésta se lleva a cabo sobre una lesión con gran componente quístico.

En el caso de la captación de contraste, su *odds ratio* (Exp (B)) de 0,313 (inferior a 1), nos da un resultado de probabilidad ( $Odds / 1 + Odds$ ) del 23,8%, por lo que, según las tablas de contingencia, en aquellas lesiones en las que no se observa ninguna captación de contraste, es un 23,8% más probable obtener una biopsia no concluyente frente a aquellas lesiones en las que se produce captación, sea en el grado que sea.

Por último, si nos centramos en la variable referente al neurocirujano que realiza el procedimiento, y con un *odds ratio* (Exp (B)) de 4,049 (superior a 1), encontramos, al interpretar las tablas de contingencia, que aquellas biopsias que eran practicadas por Neurocirujanos con experiencia en técnicas estereotácticas, tenían 4,049 veces más de probabilidad de alcanzar un diagnóstico histológico válido, en comparación con las realizadas por neurocirujanos con menos contacto con estas técnicas. Empleando la fórmula de probabilidad ( $Odds / 1 + Odds$ ) obtuvimos que es un 80,1% más probable alcanzar un diagnóstico anatomopatológico definitivo que permitiera la orientación terapéutica del paciente, si la biopsia era llevada a cabo por un neurocirujano con experiencia en técnicas estereotácticas.

### 4.2.3 Aspectos analíticos relacionados con las complicaciones de la biopsia estereotáctica.

Consideramos que las variables que podrían estar relacionadas con las complicaciones derivadas del procedimiento estereotáctico, corresponden con algunas de las relacionadas con la lesión cerebral, con el procedimiento quirúrgico y con el diagnóstico. Ver resumen en Tabla 84.

Tal y como se puso de manifiesto en el apartado “Resultados descriptivos”, se consideró que se había producido una complicación en el blanco si, en las primeras 24 horas tras la realización de la biopsia, se producía un deterioro del nivel de consciencia del paciente o un nuevo déficit neurológico y, las pruebas de neuroimagen (TC cerebral), mostraban la existencia de una hemorragia intraparenquimatosa relacionada.

No encontramos diferencias respecto a las complicaciones, entre los distintos períodos metodológicos ( $p = 0,780$ ).

#### 4.2.3.1 Características de la lesión cerebral y complicaciones.

Las variables que, creemos, son las que podrían estar relacionadas con mayor frecuencia con las complicaciones post-procedimiento, son estudiadas en sucesivos apartados.

##### a) Localización de la lesión y complicaciones.

Llevaremos a cabo similar dicotomización que la realizada para el estudio analítico del rendimiento diagnóstico, diferenciando entre: a) Lesiones situadas en regiones profundas, siendo consideradas éstas como aquellas lesiones cuya ubicación se encontraba en estructuras diencefálicas o en tronco del encéfalo, y, b) Lesiones situadas en otras regiones anatómicas cerebrales, más concretamente telencéfalo, cerebelo y las de localización múltiple.

- Asociación entre localización de la lesión cerebral y complicaciones en la serie (Tabla 47).

**Tabla 47.**

		Sí complicación	No complicación	Total	$\chi^2(p)$
Localización	Profunda	5	47	52	0,956
	Otra	35	320	355	
	Total	40	367	407	

Con una  $p = 0,956$ , no encontramos asociación estadísticamente significativa entre la localización de la lesión y la existencia o no de complicación tras la realización del procedimiento.

- Asociación entre localización de la lesión cerebral y complicaciones, según el período metodológico.

Al realizar el estudio estadístico analítico de asociación según el período metodológico, nuestros hallazgos fueron similares a los de serie, es decir, ausencia de asociación, obteniendo en el I Período una  $p = 0,856$ , en el II Período una  $p = 0,797$  y en el III Período, una  $p = 0,845$ .

#### **b) Componente quístico de la lesión y complicaciones.**

En aquellas lesiones con un componente quístico mayoritario sobre las que se indicó el procedimiento de biopsia estereotáctica, además de la obtención de muestra, se llevó a cabo un vaciado del contenido quístico para, por un lado, su análisis y, por otro, la disminución del tamaño de la lesión. Analizamos si estas maniobras se asocian a una mayor frecuencia de complicaciones. Diferenciaremos entre: a) Lesiones con componente quístico mayoritario o predominante en la estructura y, b) Lesiones sin componente quístico mayoritario.

- Asociación entre componente quístico y complicaciones en la serie (Tabla 48).

**Tabla 48.**

		Sí complicación	No complicación	Total	$\chi^2(p)$
Componente Quístico	Sí	13	75	88	0,078
	No	27	292	319	
	Total	40	367	407	

En el estudio de la serie, con  $p = 0,078$ , no encontramos asociación entre el que se lleve a cabo el aspirado del contenido de una lesión con componente quístico mayoritario y que estas maniobras ocasionen una mayor prevalencia de complicaciones.

- Asociación entre componente quístico y complicaciones, según el período metodológico.

De igual forma, no encontramos asociación entre las variables objeto de estudio en este apartado en el I Período metodológico,  $p = 0,293$ , en el II Período, con  $p = 0,378$ , o en el III Período con  $p = 0,051$ .

#### **c) Efecto de masa y complicaciones.**

Estudiamos si el efecto de masa, en algún grado, se asocia a las complicaciones derivadas del procedimiento estereotáctico. Empleamos, para ello, las etiquetas establecidas en esta variable durante el estudio estadístico con: a) Efecto de masa ausente (inapreciable), b) Efecto de masa que borra surcos y/o cisternas, con ventrículos normales (leve), c) Efecto de masa que borra surcos y/o cisternas, y ocasiona colapso ventricular con o sin ligero desplazamiento  $< 1$  cm de línea media (moderado) y d) Efecto de masa que ocasiona desplazamiento ventricular importante  $> 1$  cm de línea media (extenso).

- Asociación entre efecto de masa mostrado por la lesión cerebral y complicaciones en la serie (Tabla 49):

**Tabla 49.**

		Sí Complicación	No Complicación	Total	$\chi^2(p)$
Efecto de masa	Inapreciable	4	48	52	0,899
	Leve	15	120	135	
	Moderado	16	147	163	
	Extenso	5	52	57	
	Total	40	367	407	

No encontramos que, en aquellas lesiones con gran efecto de masa, la práctica de una biopsia estereotáctica, supusiera, por efecto de la intervención, cambios intralesionales que se asociaran a un sangrado intracraneal, con  $p = 0,899$ .

- Asociación entre efecto de masa y complicaciones, según el período metodológico.

Por períodos metodológicos y al igual que en la serie, no encontramos asociación estadísticamente significativa ni en el I Período, con  $p = 0,810$ , ni en el II Período, con  $p = 0,850$ , ni en el III Período, con  $p = 0,348$ .

#### **d) Captación de contraste y complicaciones.**

A diferencia del ámbito del rendimiento diagnóstico, previamente analizado, en esta ocasión creímos más útil el estudio de esta variable radiológica empleando las mismas categorías ya establecidas durante el estudio descriptivo, con objeto de establecer si algún grado de realce de la lesión tras la administración de contraste, se asociaba a la presencia de complicaciones. De esta forma, los valores que emplearemos son: a) Ausencia de captación (inapreciable), b) Captación mínima (leve), c) Captación patente y/o extensa (moderada) y, d) Captación muy patente y/o extensa (extensa).

- Asociación entre la captación de contraste mostrada por la lesión cerebral y complicaciones en la serie (Tabla 50):

**Tabla 50.**

		Sí Complicación	No Complicación	Total	$\chi^2(p)$
Captación	Ausente	5	72	77	0,351
	Leve	12	70	82	
	Moderada	18	182	200	
	Extensa	5	43	48	
	Total	40	367	407	

Con  $p = 0,351$ , no encontramos que lesiones que captaran contraste en mayor grado, se asociaran a más complicaciones que aquellas que lo hacían en menor grado.

- Asociación entre captación de contraste y rendimiento diagnóstico, según el período metodológico.

Encontramos, al realizar el análisis por períodos metodológicos, la ausencia de significación estadística en los tres períodos entre ambas variables obteniendo: en el I Período, una  $p = 0,171$ , en el II Período, una  $p = 0,461$ , y en el III Período, una  $p = 0,634$ .

#### 4.2.3.2 Peculiaridades del procedimiento quirúrgico y complicaciones.

Las variables que estudiaremos desde una perspectiva analítica relacionadas con el procedimiento quirúrgico, y la posible asociación con complicaciones post-biopsia, serán un total de cuatro.

##### a) Técnica anestésica y complicaciones.

De similar forma al estudio descriptivo, diferenciaremos entre: a) Anestesia local y sedación y, b) Anestesia general.

- Asociación entre técnica anestésica y complicaciones en la serie (Tabla 51).

**Tabla 51.**

		Sí complicación	No complicación	Total	$\chi^2(p)$
Técnica	Local + Sedación	36	356	392	0,026
	General	4	11	15	
	Total	40	367	407	

Encontramos que, aquellas biopsias que se llevaron a cabo con anestesia general, se asociaron, de forma estadísticamente significativa, a complicación hemorrágica post-procedimiento, con  $p = 0,026$ .

- Asociación entre técnica anestésica y complicaciones, según el período metodológico.

Por períodos metodológicos, en el I Período, con  $p = 0,037$ , y al igual que en la serie, se produjo asociación estadísticamente significativa entre las biopsias que se realizaban con anestesia general, y aquellas en las que se producía sangrado intracraneal con deterioro clínico del paciente tras el procedimiento (Tabla 52). Esta asociación no se produjo en el II Período metodológico, con  $p = 0,208$ , mientras que, en el III Período, debido a que todos los casos se intervinieron con anestesia local y sedación, los test estadísticos, no pudieron ser aplicados.

**Tabla 52. I Período.**

		Sí complicación	No complicación	Total	$\chi^2(p)$
Técnica	Local + Sedación	14	124	138	0,037
	General	2	3	5	
	Total	16	127	143	

**b) Sistemática de planificación y complicaciones.**

En cuanto a la sistemática de planificación, y al igual que en su estudio referido al rendimiento de la biopsia, diferenciaremos entre: a) Planificación empleando softwares informáticos habituales a nivel usuario que, en nuestro caso, se dieron entre los años 1982 y 1998 y, b) Planificación empleando softwares proporcionados y desarrollados, para estos fines, por casas comerciales, que fueron manejados entre los años 1998 hasta el 2016.

- Asociación entre la sistemática de planificación y complicaciones en la serie (Tabla 53).

**Tabla 53.**

		Sí complicación	No complicación	Total	$\chi^2(p)$
Planificación	Software habitual	22	223	245	0,480
	Software comercial	18	144	162	
	Total	40	367	407	

Con  $p = 0,480$ , no pudo establecerse asociación estadísticamente significativa entre el tipo de software empleado en la planificación estereotáctica y las complicaciones del procedimiento.

- Asociación entre sistemática de planificación y complicaciones, según el período metodológico.

Debido a las razones ya expuestas anteriormente, sólo pudo ser analizado el II Período metodológico, en el que encontramos una  $p = 0,147$  y, por tanto, ausencia de significación estadística, por lo que el tipo de metodología empleada para la planificación de una biopsia estereotáctica, no influía en la aparición de complicaciones intracraneales.

**c) Número de blancos y complicaciones.**

Diferenciamos entre: a) Se establece y toma muestra en un solo blanco y, b) Se establece y toma muestra desde dos o más blancos.



- Asociación entre el número de blancos y complicaciones en la serie (Tabla 54).

**Tabla 54.**

		Sí complicación	No complicación	Total	$\chi^2(p)$
Nº Blancos	Uno	35	341	376	0,220
	Dos o más	5	26	31	
	Total	40	367	407	

En nuestra serie, no encontramos asociación entre el mayor o menor número de blancos y las complicaciones de la biopsia,  $p = 0,220$ .

- Asociación entre número de blancos y complicaciones, según el período metodológico.

De igual forma que en la serie, nos encontramos asociación entre ambas variables en ninguno de los períodos, con  $p = 0,080$ , en el I Período, con  $p = 0,400$ , en el II Período y con  $p = 0,739$ , en el III Período.

**d) Neurocirujano que realiza el procedimiento y complicaciones.**

De similar forma a las páginas previas, realizaremos, para el estudio analítico, la división entre: a) Neurocirujanos con experiencia en técnicas estereotácticas y, b) Neurocirujanos con contacto ocasional con técnicas estereotácticas.

- Asociación entre neurocirujano que realiza el procedimiento y complicaciones en la serie (Tabla 55).

**Tabla 55.**

		Sí complicación	No complicación	Total	$\chi^2(p)$
Neurocirujano	Experto	29	300	329	0,158
	No Experto	11	67	78	
	Total	40	367	407	

Con  $p = 0,158$ , no encontramos que, en la serie, las complicaciones dependieran de que la técnica fuera llevada a cabo por un neurocirujano más o menos experimentado en estos procedimientos.

- Asociación entre neurocirujano que realiza el procedimiento y complicaciones, según el período metodológico.

Al igual que en la serie, el estudio estadístico analítico no mostró asociación significativa entre ambas variables en el I Período,  $p = 0,929$  y en el II Período, con  $p = 0,569$ . En cambio, esta asociación sí se puso de manifiesto en el III Período, con  $p = 0,014$ , por lo que, durante esta etapa metodológica, pudieron ser observadas más complicaciones intracraneales en aquellas biopsias realizadas por neurocirujanos no expertos en técnicas estereotácticas, siendo esta asociación estadísticamente significativa (Tabla 56).

**Tabla 56. III Período.**

		Sí complicación	No complicación	Total	$\chi^2(p)$
Neurocirujano	Experto	1	34	178	0,014
	No Experto	4	12	35	
	Total	5	46	213	

#### 4.2.3.3 Aspectos diagnósticos y complicaciones.

Nos referiremos, en esta ocasión, a la variable “Diagnóstico anatomopatológico definitivo” por ser la que, a nuestro entender, podría llegar a influir con más probabilidad en la aparición de complicaciones tras la realización de una biopsia estereotáctica.

##### a) Diagnóstico anatomopatológico definitivo y complicaciones.

Desde un punto de vista práctico, llevaremos a cabo una dicotomización en esta variable entre: a) Lesiones con componente vascular relevante en su descripción histológica habitual, siendo éstas, habitualmente, los tumores de naturaleza maligna o las lesiones vasculares y, b) Lesiones sin componente vascular relevante, comprendiendo éstas todos los demás diagnósticos a los que hemos hecho referencia en los “Resultados descriptivos”.

- Asociación entre diagnóstico anatomopatológico y complicaciones en la serie (Tabla 57).

**Tabla 57.**

		Sí complicación	No complicación	Total	$\chi^2(p)$
Vascularización	Relevante	17	192	209	0,238
	Otra	23	175	198	
	Total	40	367	407	

Con  $p = 0,238$ , no encontramos asociación estadísticamente significativa entre la naturaleza histológica y su mayor o menos componente vascular, y la existencia de complicaciones tras la biopsia estereotáctica.

- Asociación entre diagnóstico anatomopatológico y complicaciones, según el período metodológico.

Tras el estudio estadístico analítico de relación según el período metodológico, nuestros hallazgos fueron similares a los de serie, es decir ausencia de asociación, obteniendo en el I Período, una  $p = 0,063$ , en el II Período, una  $p = 0,996$  y en el III Período, una  $p = 0,844$ .

#### 4.2.3.4 Análisis de regresión logística multivariante.

Al igual que con el rendimiento de la biopsia estereotáctica, hemos llevado a cabo un análisis multivariante para determinar si la aparición o no de complicaciones durante la realización de esta técnica quirúrgica, contaba con factores o variables predictoras. Empleamos el test de regresión logística binaria sobre variables dicotomizadas, que dio como resultado (Tabla 58):

**Tabla 58.**

Variable dicotomizada	B	E.T	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	IC (95%) para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Localización	0,529	0,558	0,897	1	0,344	1,697	0,568	5,071
Componente quístico	0,632	0,387	2,669	1	0,102	1,881	0,881	4,015
Masa	0,021	0,205	0,010	1	0,918	1,021	0,684	1,526
Captación	-0,058	0,195	0,087	1	0,768	0,944	0,644	1,384
Técnica anestésica	-1,417	0,671	4,463	1	0,035	0,242	0,065	0,903
Planificación	-0,436	0,387	1,264	1	0,261	0,647	0,303	1,382
Nº Blancos	-0,601	0,596	1,017	1	0,313	0,548	0,170	1,763
Neurocirujano	-0,452	0,412	1,200	1	0,273	0,636	0,284	1,428
Resultado anatomopatológico	-0,032	0,022	2,245	1	0,134	0,968	0,928	1,010

Analizando la tabla, en esta ocasión obtuvimos, únicamente, que la variable, “Técnica anestésica”, presentaba relación con las complicaciones en nuestro modelo matemático, con  $p = 0,035$ .

Así, con un *odds ratio* (Exp (B)) de 0,242 (inferior a 1), tras el estudio de las tablas de contingencia y aplicando la fórmula de la probabilidad ( $Odds/ 1 + Odds$ ), se puede afirmar que es un 19,4 % más probable no tener complicaciones si la biopsia estereotáctica se lleva a cabo con anestesia local y sedación, frente a si la obtención de tejido se realiza con anestesia general.

#### 4.2.4 Aspectos analíticos relacionados con la correspondencia entre diagnósticos emitidos por los distintos especialistas.

Estudiaremos en este apartado la correspondencia entre el diagnóstico de presunción emitido por las distintas especialidades. Además, valoraremos la correspondencia entre el diagnóstico histológico obtenido mediante biopsia estereotáctica y el obtenido tras una craneotomía, en aquellos pacientes en los que realizó esta intervención. Ver resumen en Tabla 85.

##### 4.2.4.1 Correspondencia entre el diagnóstico de presunción emitido por el Neurocirujano y el resultado anatomopatológico definitivo.

Como ya se ha mostrado en los resultados descriptivos, el diagnóstico de presunción emitido por el neurocirujano fue etiquetado, de forma generalizada como: a) Lesión no tumoral (en la que se incluyen diagnósticos de presunción referentes a patología de naturaleza vascular, infecciosa o iatrógena), b) Lesión tumoral primaria del Sistema Nervioso Central (diferenciándose entre tumores de alto y bajo grado de malignidad) y c) Lesión tumoral de origen metastásico.

- Correspondencia entre diagnóstico emitido por el Neurocirujano y el resultado anatomopatológico definitivo en la serie.

Para la obtención de los resultados, no fueron consideradas las biopsias estereotácticas cuyo resultado anatomopatológico final fue el de biopsia no diagnóstica, n = 39.

En la serie, encontramos que el neurocirujano emitió un diagnóstico aproximado en relación a la patología del paciente, que fue acertado en el 74,5 % (n = 274) de las ocasiones. Los resultados desglosados, se muestran en la siguiente tabla (Tabla 59):

**Tabla 59.**

Diagnóstico Neurocirujano	Resultado AP definitivo		Total
	Acierto	Fallo	
No tumor	24	10	34
Tumor alto grado	169	50	219
Tumor bajo grado	62	22	84
Metástasis	19	12	31
Total	274 (74,5%)	94 (25,5%)	368 (100%)

- Correspondencia entre diagnóstico emitido por el Neurocirujano y el resultado anatomopatológico definitivo, en función del período metodológico.

De igual forma que en la serie, no fueron incluidas en el modelo las biopsias no diagnósticas. En el I Período metodológico, el número de biopsias que resultaron no diagnósticas fueron un total de  $n = 12$ , en el II Período un total de  $n = 21$ , mientras que en el III Período no fue alcanzado un diagnóstico anatomopatológico definitivo tras la obtención de la biopsia estereotáctica, en  $n = 5$ .

En el I Período, el neurocirujano dio un diagnóstico aproximado a la enfermedad padecida por el paciente, que fue correcto en el 66,4 % ( $n = 87$ ) de las ocasiones, en el II Período en el diagnóstico aproximado fue acertado en el 78,1 % ( $n = 150$ ) de los casos, y en el III Período el diagnóstico aproximado fue acertado en el 80,4 % ( $n = 37$ ) de las ocasiones. El conjunto de los resultados obtenidos fue (Tabla 60):

**Tabla 60.**

<b>Diagnóstico Neurocirujano</b>	<b>Resultado AP I Período</b>		<b>Resultado AP II Período</b>		<b>Resultado AP III Período</b>	
	<b>Acierto</b>	<b>Fallo</b>	<b>Acierto</b>	<b>Fallo</b>	<b>Acierto</b>	<b>Fallo</b>
<b>No tumor</b>	11	3	12	7	1	0
<b>Tumor alto grado</b>	51	29	86	15	32	6
<b>Tumor bajo grado</b>	20	9	40	12	2	1
<b>Metástasis</b>	5	2	12	8	2	2
<b>Total</b>	87 (66,9%)	43 (33,1%)	150 (78,1%)	42 (21,8%)	37 (80,4%)	9 (19,6%)

Si, una vez conocidos estos resultados, buscamos establecer la existencia o no de asociaciones entre el período metodológico y el acierto en el diagnóstico mediante el test de  $\chi^2$  obtenemos (Tabla 61):

**Tabla 61.**

	Sí acierto	No acierto	Total	$\chi^2(p)$
Período				
I	81	49	130	0,003
II	149	43	192	
III	38	8	46	
Total	268	100	368	

Con  $p = 0,003$ , encontramos diferencia estadísticamente significativa entre el período metodológico y el grado de acierto a la hora de establecer un diagnóstico por parte del neurocirujano, con un I Período en el que el porcentaje de aciertos fue inferior al del resto de períodos.

#### **4.2.4.2 Correspondencia entre el diagnóstico de presunción emitido por el Neurorradiólogo y el resultado anatomopatológico definitivo.**

Emplearemos la división por patologías que ya ha sido mostrado en el apartado “Resultados descriptivos”.

- Correspondencia entre el diagnóstico emitido por el Neurorradiólogo y el resultado anatomopatológico definitivo en la serie.

Como en el apartado previo, para el desarrollo del estudio analítico, no se tuvieron en cuenta las biopsias estereotácticas cuyo diagnóstico anatomopatológico fue el de biopsia no diagnóstica,  $n = 39$ .

De forma global en la serie, el informe de las pruebas de neuroimagen mostró un diagnóstico clínico que fue coincidente con el diagnóstico anatomopatológico definitivo en el 74,5 % de las veces ( $n = 274$ ). De esta manera, los estudios de neuroimagen mostraron, en nuestra serie, una sensibilidad del 74,5%. Los resultados, por patologías, son mostrados a continuación (Tabla 62):

**Tabla 62.**

<b>Grupo Patología</b> (OMS 2007) 310	<b>Tipo de Patología</b>	<b>Resultado AP definitivo</b>		<b>Total</b>
		<b>Acierto</b>	<b>Fallo</b>	
<b>Tumores del tejido neuroepitelial</b>	Astrocitoma bajo grado	57	19	76
	Astrocitoma alto grado	148	40	188
	Tumor de plexos coroides	1	0	1
	Neuroblastoma	0	1	1
<b>Tumores de las meninges</b>	Meningioma	0	1	1
<b>Linfomas y neoplasias hematopoyéticas</b>	Linfoma	10	1	11
<b>Tumores de células germinales</b>	Germinoma	2	0	2
	Teratoma	1	0	1
<b>Tumores de la región selar</b>	Craneofaringioma	3	2	5
<b>Metástasis</b>	Metástasis	21	24	45
<b>Lesiones quísticas</b>	Quiste aracnoideo	4	1	5
	Quiste epidermoide	0	1	1

<b>Patología vascular</b>	Infarto isquémico	1	3	4
	Infarto hemorrágico	0	1	1
<b>Patología infecciosa</b>	Absceso	24	1	25
<b>Patología neurológica</b>	Esclerosis múltiple	1	0	1
<b>Iatrogenia</b>	Radionecrosis	1	0	1
<b>Total</b>	--	274 (75%)	94 (25%)	407 (100%)

- Correspondencia entre diagnóstico emitido por el Neurorradiólogo y el resultado anatomopatológico definitivo, según el período metodológico.

En cuanto a la correspondencia entre el diagnóstico emitido en los informes radiológicos y el diagnóstico anatomopatológico definitivo obtenido mediante técnicas estereotácticas, si no consideramos las biopsias no diagnósticas, obtuvimos, en el I Período, que esta correspondencia se dio en el 66,9 % (n = 87) de las ocasiones (sensibilidad del test de 66,9%), en el II Período, en el 78,1 % (n = 150) de los casos (sensibilidad del test de 78,1%), y en el III Período, en el 80,4 % (n = 37) de las ocasiones (sensibilidad del test de 80,4%).

Aunque estos resultados son coincidentes, en cuanto a totales, con los presentados en relación al diagnóstico emitido por el neurocirujano, no ocurre así, si se observan los resultados por patologías. El conjunto de los datos obtenidos, puede ser encontrado a continuación (Tabla 63):

**Tabla 63.**

<b>Grupo Patología</b> (OMS 2007) 310	<b>Tipo de Patología</b>	<b>Resultado AP I Período</b>		<b>Resultado AP II Período</b>		<b>Resultado AP III Período</b>	
		<b>Acierto</b>	<b>Fallo</b>	<b>Acierto</b>	<b>Fallo</b>	<b>Acierto</b>	<b>Fallo</b>
<b>Tumores del tejido neuroepitelial</b>	Astrocitoma I-II	17	8	39	10	1	1
	Astrocitoma III-IV	50	20	71	16	27	4
	Tumor de plexos coroides	0	0	1	0	0	0
	Neuroblastoma	0	0	0	1	0	0



<b>Tumores de las meninges</b>	Meningioma	0	0	0	1	0	0
<b>Linfomas y otros</b>	Linfoma	0	0	4	1	6	0
<b>Tumores de células germinales</b>	Germinoma	0	0	2	0	0	0
	Teratoma	1	0	0	0	0	0
<b>Tumores de la región selar</b>	Craneofaringioma	2	0	1	2	0	0
<b>Metástasis</b>	Metástasis	8	11	12	10	1	3
<b>Lesiones quísticas</b>	Quiste aracnoideo	1	0	3	1	0	0
	Quiste epidermoide	0	1	0	0	0	0

<b>Patología vascular</b>	Infarto isquémico	1	2	0	1	0	0
	Infarto hemorrágico	0	1	0	0	0	0
<b>Patología infecciosa</b>	Absceso	7	0	16	0	1	1
<b>Patología neurológica</b>	Esclerosis múltiple	0	0	0	0	1	0
<b>Iatrogenia</b>	Radionecrosis	0	0	1	0	0	0
<b>Total</b>	--	87 (67%)	43 (33%)	150 (78%)	42 (22%)	37 (80%)	9 (20%)

Si, de igual forma que en el apartado previo, queremos explorar la existencia de asociación entre la metodología y el acierto en el diagnóstico, obtuvimos (Tabla 64):

**Tabla 64.**

	Sí acierto	No acierto	Total	$\chi^2(p)$
Período I	85	45	130	0,013
II	152	40	192	
III	37	9	46	
Total	274	4	368	

Al obtenerse una  $p = 0,013$ , se muestra la existencia de asociación estadísticamente significativa entre el período metodológico y el grado de correspondencia entre el diagnóstico emitido por el neurorradiólogo, y el diagnóstico anatomopatológico definitivo obtenido quirúrgicamente. Más concretamente, y si observamos la tabla de contingencia, la fiabilidad del diagnóstico neurorradiológico fue inferior en el I Período, respecto al II y III Período.

#### **4.2.4.3 Correspondencia entre el diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio y el resultado anatomopatológico definitivo.**

Nos basaremos en la clasificación de patologías ya mostradas en el apartado previo.

- Correspondencia entre el diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio y el resultado anatomopatológico definitivo en la serie.

En esta ocasión, no incluimos en nuestro análisis, ni los casos en los que el estudio anatomopatológico fue no diagnóstico,  $n = 45$ , ni, obviamente, aquellos casos en los que no se realizó estudio intraoperatorio de la muestra. Analizamos, por tanto, un total de  $n = 290$  casos.

De esta forma y, en la serie, el informe anatomopatológico intraoperatorio fue coincidente con el informe anatomopatológico definitivo en el 90,7 % de las ocasiones ( $n = 274$ ), por lo que la sensibilidad del estudio intraoperatorio de la muestra es del 90,7%. Los resultados, según la patología diagnosticada, son (Tabla 65):

**Tabla 65.**

Grupo Patología (OMS 2007) 310	Tipo de Patología	Resultado AP definitivo		Total
		Acierto	Fallo	
	Astrocitoma bajo grado	69	13	82

<b>Tumores del tejido neuroepitelial</b>	Astrocitoma alto grado	125	9	134
	Tumor de plexos coroides	1	1	2
	Neuroblastoma	0	1	1
<b>Linfomas y neoplasias hematopoyéticas</b>	Linfoma	9	1	10
<b>Tumores de células germinales</b>	Germinoma	2	0	2
<b>Tumores de la región selar</b>	Craneofaringioma	2	0	2
<b>Metástasis</b>	Metástasis	21	2	23
<b>Lesiones quísticas</b>	Quiste aracnoideo	3	0	3

<b>Patología vascular</b>	Infarto isquémico	10	0	10
	Infarto hemorrágico	4	0	4
<b>Patología infecciosa</b>	Absceso	14	0	14
<b>Patología neurológica</b>	Esclerosis múltiple	1	0	1
<b>Iatrogenia</b>	Radionecrosis	2	0	2
<b>Total</b>	--	263 (91%)	27 (9%)	290 (100%)

- Correspondencia entre el diagnóstico emitido por el Neurorradiólogo y el resultado anatomopatológico definitivo, según el periodo metodológico.

De igual forma que en la serie, no incluiremos en nuestro estudio ni las biopsias intraoperatorias cuyo resultado fue no diagnóstico, ni aquellos casos en los que no se llevó a cabo estudio intraoperatorio del tejido. De esta forma, en el I Período, analizaremos un total de n = 116 casos, en el II Período n = 148 casos y en el III Período n = 26 casos.

El diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio fue coincidente con el diagnóstico anatomopatológico definitivo en el 87,1 % (n = 101) de las ocasiones (sensibilidad del test de 87,1%), en el I Período, en el 93,9 % (n = 138) de los casos (sensibilidad del test de 93,9%), en el II Período, y en el 92,3 % (n = 24) de las ocasiones (sensibilidad del test de 92,3%), en el III Período. Los resultados desglosados, se muestran seguidamente (Tablas 66):

**Tabla 66.**

<b>Grupo Patología</b> (OMS 2007) <sup>310</sup>	<b>Tipo de Patología</b>	<b>Resultado AP I Período</b>		<b>Resultado AP II Período</b>		<b>Resultado AP III Período</b>	
		<b>Acierto</b>	<b>Fallo</b>	<b>Acierto</b>	<b>Fallo</b>	<b>Acierto</b>	<b>Fallo</b>
<b>Tumores del tejido neuroepitelial</b>	Astrocitoma I-II	26	6	44	6	0	0
	Astrocitoma III-IV	49	8	62	1	14	0
	Tumor de plexos coroides	0	0	1	0	0	1
	Neuroblastoma	0	0	0	1	0	0
<b>Linfomas y otros</b>	Linfoma	0	0	2	0	7	1
<b>Tumores de células germinales</b>	Germinoma	0	0	2	0	0	0
<b>Tumores de la región selar</b>	Craneofaringioma	0	0	2	0	0	0
<b>Metástasis</b>	Metástasis	8	1	12	1	1	0
<b>Lesiones quísticas</b>	Quiste aracnoideo	2	0	1	0	0	0

<b>Patología vascular</b>	Infarto isquémico	9	0	1	0	0	0
	Infarto hemorrágico	6	0	1	0	0	0
<b>Patología infecciosa</b>	Absceso	4	0	9	0	1	0
<b>Patología neurológica</b>	Esclerosis múltiple	0	0	0	0	1	0
<b>Iatrogenia</b>	Radionecrosis	0	0	2	0	0	0
<b>Total</b>	--	101 (87%)	43 (13%)	139 (94%)	9 (6%)	24 (92%)	9 (8%)

Para estudiar la existencia o ausencia de asociación estadística entre los distintos períodos metodológicos, y la correspondencia entre el resultado anatomopatológico intraoperatorio y el definitivo, aplicando el test de  $\chi^2$  obtuvimos (Tabla 67):

**Tabla 67.**

	Sí acierto	No acierto	Total	$\chi^2(p)$
Período I	101	15	116	0,220
II	138	10	148	
III	24	2	26	
Total	263	27	290	

Con una  $p = 0,220$ , no se aprecia un mayor o menor grado de correspondencia entre el diagnóstico anatomopatológico intraoperatorio y diagnóstico anatomopatológico definitivo, entre los distintos períodos metodológicos.

#### 4.2.4.4 Correspondencia entre el diagnóstico anatomopatológico definitivo y el resultado anatomopatológico tras craneotomía.

Nos basaremos en la clasificación de patologías ya mostradas en los apartados previos.

- Correspondencia entre el diagnóstico anatomopatológico definitivo y el resultado anatomopatológico tras craneotomía en la serie.

Tendremos en cuenta en nuestro estudio, aquellos casos en los que, tras la realización de biopsia estereotáctica y por los motivos ya detallados en los “Resultados descriptivos”, fueron sometidos a craneotomía. De esta forma, trabajaremos sobre un total de  $n = 82$  casos.

En la serie, el informe anatomopatológico definitivo emitido a partir de las muestras obtenidas mediante biopsia estereotáctica, fue coincidente con el informe anatomopatológico definitivo, tras el estudio de la pieza quirúrgica o las muestras adquiridas durante una craneotomía, en el 80,4% de las ocasiones ( $n = 66$ ).

Los resultados, según la patología diagnosticada, son (Tabla 68):

**Tabla 68.**

Grupo Patología (OMS 2007) 310	Tipo de Patología	Coincidencia AP tras craneotomía		Total
		Sí	No	
Tumores del tejido neuroepitelial	Astrocitoma bajo grado	25	2	27
	Astrocitoma alto grado	30	4	34
Tumores de las meninges	Meningioma	0	1	1
Metástasis	Metástasis	2	4	6
Lesiones quísticas	Quiste aracnoideo	1	0	0
Lesiones tumor-like	Hamartoma	0	1	1

<b>Patología vascular</b>	Infarto isquémico	0	1	1
	Infarto hemorrágico	3	1	4
<b>Patología infecciosa</b>	Absceso por bacterias	2	2	2
	Absceso por parásitos	1	0	1
<b>No diagnóstica</b>	Biopsia inconclusa	1	0	1
	Biopsia negativa	1	0	1
<b>Total</b>	--	66 (80%)	19 (20%)	82 (100%)

- Correspondencia entre el diagnóstico anatomopatológico (AP) definitivo y el resultado anatomopatológico tras craneotomía, según el periodo metodológico.

El diagnóstico anatomopatológico tras craneotomía, fue coincidente con el diagnóstico anatomopatológico obtenido en la biopsia estereotáctica en el 68,9 % (n = 20) de los casos, en el I Período, en el 86 % (n = 40) de las ocasiones, en el II Período, y en el 100 % (n = 3) de los casos, en el III Período. Los resultados, se muestran en las siguientes tablas (Tabla 69):

**Tabla 69.**

<b>Grupo Patología</b> (OMS 2007) <sup>310</sup>	<b>Tipo de Patología</b>	<b>Coincidencia AP I Período</b>		<b>Coincidencia AP II Período</b>		<b>Coincidencia AP III Período</b>	
		<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>
<b>Tumores del tejido neuroepitelial</b>	Astrocitoma I-II	8	1	17	1	0	0
	Astrocitoma III-IV	7	1	20	3	3	0
<b>Tumores de las meninges</b>	Meningioma	0	1	0	0	0	0
<b>Metástasis</b>	Metástasis	0	2	2	2	0	0
<b>Lesiones tumor-like</b>	Quiste aracnoideo	0	1	1	0	0	0

<b>Patología vascular</b>	Infarto isquémico	0	1	0	0	0	0
	Infarto hemorrágico	2	0	1	1	0	0
<b>Patología infecciosa</b>	Absceso por bacterias	0	2	2	0	0	0
	Absceso por parásitos	1	0	0	0	0	0
<b>No diagnóstica</b>	Inconclusa y negativa	2	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	--	20 (69%)	9 (80%)	43 (86%)	7 (14%)	3 (100%)	0

Para la valoración de la existencia o no de relación estadística entre los distintos períodos metodológicos, y la correspondencia entre el resultado anatomopatológico definitivo y el obtenido tras craneotomía, como en otras ocasiones, aplicando el test de  $\chi^2$  obtuvimos (Tabla 70):

**Tabla 70.**

	Sí acierto	No acierto	Total	$\chi^2(p)$
Período I	20	9	29	0,154
II	43	7	50	
III	3	0	3	
Total	56	16	82	

Con una  $p = 0,154$ , no se aprecia un mayor o menor grado de correspondencia entre el diagnóstico anatomopatológico tras biopsia y el diagnóstico anatomopatológico tras craneotomía, entre los distintos períodos metodológicos.



#### 4.2.5 Aspectos analíticos relacionados con el pronóstico de los pacientes sometidos a biopsia estereotáctica.

Abordaremos, a continuación, las variables que fueron establecidas para recoger los datos más relevantes en relación al pronóstico funcional, y el pronóstico a corto y largo plazo de nuestros casos, en concreto: el “Tiempo de estancia hospitalaria”, la “Calidad de vida al alta” y el “Tiempo de supervivencia”. Estas tres variables serán enfrentadas, de forma sistemática, con diversos ítems relacionados con el paciente, la lesión, los procedimientos quirúrgicos o el diagnóstico alcanzado, tanto de forma global en la serie, como por períodos metodológicos.

Desde un punto de vista práctico, y para facilitar la presentación e interpretación de los resultados, estos se presentarán de forma resumida. Ver resumen en Tabla 86.

##### 4.2.5.1 Tiempo de estancia hospitalaria y asociación con variables relacionadas.

Las variables que, bajo nuestro punto de vista, podrían llegar a influir de forma relevante en el pronóstico a corto, medio y largo plazo de los pacientes sometidos a biopsia estereotáctica, son algunas de las peculiaridades del paciente, la lesión y ciertos aspectos diagnóstico/terapéutico, tal y como veremos en sucesivos apartados.

##### a) Variables relacionadas con el paciente y tiempo de estancia hospitalaria.

Los resultados y test estadísticos empleados para alcanzarlos, pueden ser observados en la siguiente tabla (Tabla 71):

**Tabla 71.**

<b>Variables</b>	<b>Test estadístico</b>	<b>Serie</b>	<b>I Período</b>	<b>II Período</b>	<b>III Período</b>
<b>Edad</b>	Correlación	$r = -0,112$	$r = -0,040$	$r = -0,106$	$r = -0,015$
<b>Sexo</b>	T-Student	$p = 0,579$	$p = 0,541$	$p = 0,918$	$p = 0,794$
<b>GCS</b>	ANOVA	$p = 0,003$	$p = 0,111$	$p = 0,001$	$p = 0,475$
<b>Signos</b>	ANOVA	$p = 0,001$	$p = 0,041$	$p = 0,035$	$p = 0,043$

Si nos detenemos en los resultados mostrados previamente, ni la variable edad, con coeficientes de correlación próximos a 0, ni la variable sexo, con  $p > 0,05$ , se relacionan con el tiempo de estancia hospitalaria.

En el caso del GCS presentado al ingreso, y a diferencia de las variables anteriores, encontramos que existía asociación estadísticamente significativa entre éste y el tiempo de estancia hospitalaria, en la serie, con  $p = 0,003$ , y en el II Período metodológico, con  $p = 0,001$ . Aplicando el test de Bonferroni, para acotar la interpretación de estos resultados, encontramos, tanto en la

serie como en el II Período metodológico, que aquellos pacientes que presentaban un GCS de 15 al ingreso, presentaban una menor estancia hospitalaria que aquellos que presentaba una puntuación de GCS entre 7 y 12, no existiendo diferencias en la estancia entre el resto de grupos de GCS.

Por último, en esta tabla, los signos principales encontrados durante la exploración al ingreso, se asociaban al tiempo de estancia hospitalaria en la serie,  $p = 0,001$ , y en los distintos períodos metodológicos, con  $p = 0,041$  en el I Período,  $p = 0,035$  en el II Período y  $p = 0,043$  en el III Período. El test de Bonferroni mostró que, en todas las situaciones, el ingreso del paciente en un estado clínico de coma, se asociaba con un mayor tiempo de estancia hospitalaria.

#### **b) Variables relacionadas con la lesión y tiempo de estancia hospitalaria.**

Los resultados en relación a la variable radiológica “Efecto de masa”, son mostrados a continuación (Tabla 72):

**Tabla 72.**

<b>Variable</b>	<b>Test estadístico</b>	<b>Serie</b>	<b>I Período</b>	<b>II Período</b>	<b>III Período</b>
<b>Efecto de masa</b>	ANOVA	$p = 0,504$	$p = 0,509$	$p = 0,081$	$p = 0,822$

Tal y como es mostrado, no observamos que el tiempo de estancia hospitalaria dependiera del efecto de masa ocasionado por la lesión sobre la que se realiza la biopsia estereotáctica.

#### **c) Variables diagnóstico/terapéuticas y tiempo de estancia hospitalaria.**

Los resultados obtenidos en esta ocasión son (Tabla 73):

**Tabla 73.**

<b>Variables</b>	<b>Test estadístico</b>	<b>Serie</b>	<b>I Período</b>	<b>II Período</b>	<b>III Período</b>
<b>Craneotomía</b>	T-Student	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,001$
<b>Diagnóstico alcanzado</b>	ANOVA	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,012$	$p = 0,187$

Tal y como se observa, la realización de craneotomía tras la biopsia estereotáctica se asocia, de forma significativa, a un mayor tiempo de estancia hospitalaria, con  $p = 0,001$  a nivel de la

serie y los respectivos períodos metodológicos, frente al tiempo de estancia de aquellos pacientes en los que no se llevó a cabo esta técnica quirúrgica.

En cuanto al diagnóstico anatomopatológico definitivo alcanzado, éste se relacionó de forma significativa en la serie, con  $p = 0,001$ , y en el I y II Período metodológicos, con  $p = 0,001$ , con el tiempo de estancia hospitalaria. Más concretamente, la aplicación del test de comparaciones múltiples, puso de manifiesto que la estancia hospitalaria era mayor entre aquellos pacientes en los que, tras la biopsia, se establecía un diagnóstico relacionado con algún tipo de patología infecciosa.

#### 4.2.5.2 Calidad de vida al alta y asociación con variables relacionadas.

Emplearemos las mismas variables que hemos mostrado en el apartado previo, pero, en esta ocasión, enfrentadas a la variable “Calidad de vida al alta” que, como ya hemos visto fue establecida mediante la Escala de Kanofski <sup>309</sup>.

##### a) Variables relacionadas con el paciente y calidad de vida al alta.

Los hallazgos tras aplicar los test estadísticos, se muestran a continuación (Tabla 74):

**Tabla 74.**

Variables	Test estadístico	Serie	I Período	II Período	III Período
<b>Edad</b>	ANOVA	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,040$	$p = 0,331$
<b>Sexo</b>	$\chi^2$	$p = 0,812$	$p = 0,318$	$p = 0,377$	$p = 0,134$
<b>GCS</b>	$\chi^2$	$p = 0,001$	$p = 0,224$	$p = 0,001$	$p = 0,439$
<b>Signos</b>	$\chi^2$	$p = 0,001$	$p = 0,036$	$p = 0,001$	$p = 0,244$

Encontramos que la variable edad, se relacionaba con la calidad de vida al alta, tanto en la serie, con  $p = 0,001$ , como en el I y II Períodos metodológicos, con  $p = 0,001$  y  $p = 0,040$ , respectivamente, de tal forma que, tras la aplicación del test de Bonferroni, fue observado que una edad en torno a los 50 años, se asociaba a una calidad de vida al alta de 100 en la escala de Karnofski, siendo esta asociación estadísticamente significativa frente a otros grupos de edad. En relación al sexo, no encontramos dependencia entre ambas variables,  $p > 0,05$ .

En el caso del GCS presentado al ingreso, encontramos que existía relación significativa entre éste y la calidad de vida al alta, tanto en la serie, con  $p = 0,001$ , como en el II Período metodológico, con  $p = 0,001$ , tal y como ocurrió con el tiempo de estancia hospitalaria. Observamos que el grupo de pacientes con un GCS 15 al ingreso, una vez realizados en ellos los procedimientos diagnóstico/terapéuticos, presentaban una mejor calidad de vida al alta, habitualmente 100 y 90 en la escala de Karnofski, que los pacientes con escalas de GCS distintas a 15.

Finalmente, encontramos que los signos principales encontrados durante la exploración al ingreso, se relacionaban con la calidad de vida al alta en la serie,  $p = 0,001$ , y en todos los períodos metodológicos, con  $p = 0,036$  en el I Período,  $p = 0,001$  en el II Período, menos en el III Período, con  $p = 0,244$ . El estudio de las tablas de contingencia puso de manifiesto que, aquellos pacientes que no mostraban ningún signo durante su exploración al ingreso, presentaban una mejor calidad de vida al alta que aquellos pacientes con focalidad neurológica tras su exploración en los Servicio de Urgencias.

**b) Variables relacionadas con la lesión y calidad de vida al alta.**

En esta ocasión, los resultados obtenidos fueron (Tabla 75):

**Tabla 75.**

Variable	Test estadístico	Serie	I Período	II Período	III Período
Efecto de masa	$\chi^2$	$p = 0,350$	$p = 0,204$	$p = 0,140$	$p = 0,923$

No observamos que la calidad de vida al alta dependiera del efecto de masa ocasionado por la lesión objeto de la biopsia estereotáctica.

**c) Variables diagnóstico/terapéuticas y calidad de vida al alta.**

Los test estadísticos empleados para el estudio analítico y sus resultados, pueden ser encontrados seguidamente (Tabla 76):

**Tabla 76.**

Variables	Test estadístico	Serie	I Período	II Período	III Período
Craneotomía	$\chi^2$	$p = 0,020$	$p = 0,677$	$p = 0,074$	$p = 0,062$
Diagnóstico alcanzado	$\chi^2$	$p = 0,032$	$p = 0,021$	$p = 0,873$	$p = 0,039$
Terapia	$\chi^2$	$p = 0,002$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

En la serie y mediante el estudio de las tablas de contingencia, se observa que el desarrollo de una craneotomía tras la biopsia estereotáctica se asocia, de forma significativa, a una mejor calidad de vida al alta, con puntuaciones entre 100 y 90 en la escala de Karnofski,  $p = 0,020$ . Este hecho no se produjo en los distintos períodos metodológicos, con  $p > 0,05$  en todos ellos. En relación al diagnóstico anatomopatológico definitivo alcanzado, pudimos observar una asociación estadísticamente significativa entre éste y la calidad de vida mostrada por los pacientes al alta en la serie, con  $p = 0,032$ , y en el I y II Períodos metodológicos, con  $p = 0,021$  y  $p = 0,039$  respectivamente. Más concretamente, encontramos que, aquellos pacientes con un diagnóstico anatomopatológico final de glioma de alto grado, presentaban, con mayor frecuencia, una calidad de vida al alta peor que en otro tipo de diagnósticos, con una puntuación en torno a 60 puntos en la escala de Karnofski.

Por último, en relación a la terapia administrada al paciente en función de su calidad de vida al alta, dicotomizando el tratamiento entre medidas activas y medidas paliativas, observamos una asociación estadísticamente significativa en la serie,  $p = 0,002$ , y en todos nuestros períodos metodológicos,  $p < 0,001$ , entre un Karnofski al alta  $< 60$  y el no tratamiento activo del paciente.

#### 4.2.5.3 Tiempo de supervivencia de los pacientes y asociación con variables relacionadas.

Emplearemos las variables que hemos estudiado en el apartado previo, salvo la variable “Craneotomía”, porque creemos que no tiene interés en este apartado. Las enfrentaremos a la variable “Tiempo de supervivencia”, mediante los ítems ya establecidos en los “Resultados descriptivos”.

##### a) Variables relacionadas con el paciente y tiempo de supervivencia.

Los resultados que pudimos encontrar son (Tabla 77):

**Tabla 77.**

<b>Variables</b>	<b>Test estadístico</b>	<b>Serie</b>	<b>I Período</b>	<b>II Período</b>	<b>III Período</b>
<b>Edad</b>	ANOVA	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,015$
<b>Sexo</b>	$\chi^2$	$p = 0,638$	$p = 0,876$	$p = 0,450$	$p = 0,319$
<b>GCS</b>	$\chi^2$	$p = 0,086$	$p = 0,306$	$p = 0,245$	$p = 0,554$
<b>Signos</b>	$\chi^2$	$p = 0,005$	$p = 0,164$	$p = 0,004$	$p = 0,136$

En relación a la variable edad, encontramos que se asociaba con el tiempo de supervivencia de los pacientes, tanto en la serie, con  $p = 0,001$ , como en los distintos períodos, con  $p = 0,001$  en el I Período,  $p = 0,001$ , en el II Período y  $p = 0,015$  en el III Período. La aplicación del test de Bonferroni, mostró que aquellos pacientes con una media de edad en torno a los 60 años en el momento del diagnóstico de su patología, vivían menos que aquellos con una media de edad en

torno a los 45 años en el momento del diagnóstico, siendo esta relación estadísticamente significativa.

En relación al sexo y el GCS, no encontramos dependencia entre estas variables y la supervivencia a largo plazo, con  $p > 0,05$ .

Para terminar, observamos que los signos principales encontrados durante la exploración al ingreso, se asociaban con el tiempo de supervivencia del paciente en la serie,  $p = 0,005$ , y en el II Período,  $p = 0,004$ , siendo la  $p > 0,05$  en el en el I y III Períodos. Mediante el estudio de las tablas de contingencia, encontramos que aquellos pacientes en los que durante la exploración al ingreso presentaban signos motores o de hipertensión intracraneal como los predominantes, tenían un menor tiempo de supervivencia al alta que los pacientes en los que se encontraban otros tipos de signos a la exploración.

#### **b) Variables relacionadas con la lesión y tiempo de supervivencia.**

Pudimos observar en este apartado (Tabla 78):

**Tabla 78.**

Variable	Test estadístico	Serie	I Período	II Período	III Período
<b>Efecto de masa</b>	$\chi^2$	$p = 0,001$	$p = 0,136$	$p = 0,001$	$p = 0,535$

Encontramos asociación entre ambas variables en la serie,  $p = 0,001$ , y en el II Período metodológico,  $p = 0,001$ , en el sentido de que, aquellos pacientes que presentaban en las pruebas de neuroimagen lesiones con un importante efecto de masa, mostraban un menor tiempo de supervivencia al alta que aquellos en los que sus lesiones no ocasionaban efecto de masa o éste era leve.

#### **c) Variables diagnóstico/terapéuticas y tiempo de supervivencia.**

Los test estadísticos empleados para el estudio analítico y sus resultados, pueden ser encontrados en la siguiente tabla (Tabla 79):

**Tabla 79.**

Variables	Test estadístico	Serie	I Período	II Período	III Período
<b>Diagnóstico alcanzado</b>	$\chi^2$	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,075$

En la serie, con  $p = 0,001$ , y en el I y II Períodos, con  $p = 0,001$  y  $p = 0,001$  respectivamente, encontramos que diagnósticos anatomopatológicos definitivos que apuntaron a patologías malignas, especialmente en el caso de los gliomas de alto grado y las metástasis, se relacionaban, como es de esperar, con un menor tiempo de supervivencia al alta. Esta asociación, en cambio, no fue estadísticamente significativa en el III Período, con  $p > 0,05$ .

#### 4.2.5.4 Análisis de regresión logística multivariante.

En esta ocasión, y dentro de los distintos ítems que hemos estudiado en relación al pronóstico de los pacientes, creemos que resulta de interés el establecer los posibles factores predictivos de una calidad de vida suficiente, al alta de un paciente, tras la práctica de una biopsia estereotáctica. Para ello, dicotomizaremos la variable “Calidad de vida al alta”, siguiendo criterios clínicos, dividiendo entre: a) Escala de Kanofski  $\geq 70$  y, b) Escala de Kanofski  $< 70$ . Introduciremos en la ecuación las variables ya presentadas que, como en análisis logísticos previos y con objeto de simplificar la interpretación de los resultados, serán dicotomizadas.

Aplicaremos el test estadístico de regresión logística binaria (Tabla 80):

**Tabla 80.**

Variables	B	E.T	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	IC (95%) para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Edad	0,020	0,008	7,386	1	0,007	1,021	1,006	1,036
Sexo	-0,289	0,250	1,334	1	0,248	0,749	0,459	1,223
GCS	0,561	0,157	12,75	1	0,001	1,753	1,288	2,385
Signos	-0,022	0,051	0,182	1	0,669	0,979	0,886	1,081
Masa	0,394	0,138	8,104	1	0,004	1,483	1,131	1,946
Craneotomía	0,009	0,152	0,004	1	0,951	1,009	0,749	1.360
Anatomía patológica final	-0,039	0,018	4,603	1	0,032	0,961	0,927	0,997

En la tabla, podemos observar que las variables que presentan significación estadística en este modelo matemático, son la variable “Edad”, con  $p = 0,007$ , la variable “GCS”, con  $p = 0,001$ , la variable “Efecto de masa”, con una  $p = 0,004$ , y la variable “Diagnóstico anatomopatológico definitivo”, con  $p = 0,032$ .

Empleando, como en anteriores ocasiones, la estrategia estadística de suprimir del modelo todas aquellas variables que no presentan asociación con la calidad de vida al alta, conservando así sólo las cuatro variables previas, encontramos (Tabla 81):

**Tabla 81.**

Variables	B	E.T	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	IC (95%) para Exp (B)	
							Inferior	Superior
Edad	0,020	0,007	7,536	1	0,006	1,020	1,006	1,035
GCS	0,521	0,147	12,58	1	0,001	1,683	1,262	2,244
Efecto de masa	0,388	0,137	8,052	1	0,005	1,474	1,127	1,926
Anatomía patológica final	-0,039	0,018	4,520	1	0,034	0.962	0.928	0.970

En el caso del GCS al ingreso, el *odds ratio* (Exp (B)) de 1,683 (superior a 1), nos da un resultado de probabilidad ( $Odds/ 1 + Odds$ ) del 62,7%. De esta forma, los pacientes con un GCS de 15 al ingreso, presentaban un 62,7 % más de probabilidad de ser dados de alta con un Kanorfski  $\geq 70$ , en relación a aquellos con un GCS al ingreso  $< 15$ .

Si nos detenemos en el efecto de masa, observamos que presenta un *odds ratio* (Exp (B)) de 1,474 (superior a 1), y un resultado en la fórmula de probabilidad ( $Odds/ 1 + Odds$ ) del 59,5%. Así, aquellos pacientes cuya lesión, al ingreso, no ocasionaba efecto de masa, o lo hacía de forma leve, presentaban un 59,5 % más de probabilidad de ser dados de alta con un Kanorfski  $\geq 70$ , que aquellos pacientes cuyas lesiones provocaban un efecto de masa fuera en el grado que fuera.

Para terminar, considerando la variable diagnóstico anatomopatológico definitivo, con un *odds ratio* (Exp (B)) de 0,962 (inferior a 1), y un resultado de probabilidad ( $Odds/ 1 + Odds$ ) del 49% encontramos, al interpretar las tablas de contingencia, que los pacientes con diagnóstico anatomopatológico final de glioma de alto grado, tenían un 49% más de probabilidad de presentar un Karnofski  $< 70$ , frente a los que eran dados de alta con otros diagnósticos anatomopatológicos.



#### 4.2.6 Tablas resumen del estudio estadístico analítico.

**Tabla 82.** Homogeneidad de las muestras constituyentes de los períodos metodológicos.

Variable		Variable	
Sexo	p = 0,504	Edad	p = 0,001*

\* p < 0,05. Se producen diferencias entre períodos.

**Tabla 83.** Rendimiento diagnóstico de la biopsia estereotáctica y variables relacionadas \*.

Variables	Serie	I Período	II Período	III Período	Factor predictor (OR)
<b>Lesión</b>					
Localización	p = 0,043*	p = 0,493	p = 0,086	p = 0,043*	No
Densidad	p = 0,089	p = 0,809	p = 0,030*	p = 0,662	No
Quiste	p = 0,023*	p = 0,258	p = 0,072	p = 0,051	0,396
Necrosis	p = 0,743	p = 0,059	p = 0,807	p = 0,040*	No
Edema	p = 0,036*	p = 0,255	p = 0,160	p = 0,271	No
Captación	p = 0,004*	p = 0,008*	p = 0,072	p = 0,634	0,313
<b>Procedimiento</b>					
Planificación	p = 0,232	---	p = 0,068	---	No
Nº Blancos	p = 0,054	p = 0,021*	p = 0,690	p = 0,739	No
Intraoperatoria	p = 0,024*	p = 0,521	p = 0,045*	p = 0,013*	No
Neurocirujano	p = 0,001*	p = 0,521	p = 0,005*	p = 0,014*	4,049

\* No se produjeron diferencias en el rendimiento diagnóstico entre los distintos períodos metodológicos.

\* p < 0,05

**Tabla 84.** Complicaciones de la biopsia estereotáctica y variables relacionadas \*.

Variables	Serie	I Período	II Período	III Período	Factor predictor (OR)
<b>Lesión</b>					
Localización	p = 0,956	p = 0,856	p = 0,797	p = 0,845	No
Quiste	p = 0,078	p = 0,293	p = 0,378	p = 0,051	No
Efecto masa	p = 0,899	p = 0,810	p = 0,850	p = 0,348	No
Captación	p = 0,351	p = 0,171	p = 0,461	p = 0,634	No
<b>Procedimiento Quirúrgico</b>					
Anestesia	p = 0,026*	p = 0,037*	p = 0,208	---	0,242
Planificación	p = 0,480	---	p = 0,147	---	No
Nº Blancos	p = 0,220	p = 0,080	p = 0,400	p = 0,739	No
Neurocirujano	p = 0,158	p = 0,929	p = 0,569	p = 0,014*	No
<b>Aspectos diagnósticos</b>					
A. Patológica	p = 0,238	p = 0,063	p = 0,996	p = 0,844	No

\* No se produjeron diferencias en las complicaciones entre los distintos períodos metodológicos.

\* p < 0,05

**Tabla 85.** Correspondencia entre diagnósticos emitidos por las distintas especialidades.

Servicio	Resultado AP definitivo (% acierto)				
	Serie	I Período	II Período	III Período	p*
<b>Neurocirugía</b>	74,5%	66,9%	78,1%	80,4%	p = 0,003*
<b>Radiodiagnóstico</b>	75%	67%	78%	80%	p = 0,013*
<b>AP. Intraoperatoria</b>	91%	87%	94%	92%	p = 0,220

\* p < 0,05. Se producen diferencias entre períodos en cuanto al porcentaje de acierto.

**Tabla 86.** Pronóstico de los pacientes y variables relacionadas \*.

Variables	Serie	I Período	II Período	III Período	Factor predictor (OR)
<b>Estancia hospitalaria</b>					
Edad	r = - 0,112	r = - 0,040	r = - 0,106	r = - 0,015	---
Sexo	p = 0,579	p = 0,541	p = 0,918	p = 0,794	---
GCS	p = 0,003*	p = 0,111	p = 0,001*	p = 0,475	---
Signos	p = 0,001*	p = 0,041*	p = 0,035*	p = 0,043	---
Efecto masa	p = 0,504	p = 0,509	p = 0,081	p = 0,822	---
Craneotomía	p = 0,001*	p = 0,001*	p = 0,001*	p = 0,001*	---
A. Patológica	p = 0,001*	p = 0,001*	p = 0,012*	p = 0,187	---
<b>Calidad de vida</b>					
Edad	p = 0,001*	p = 0,001*	p = 0,040*	p = 0,331	1,020
Sexo	p = 0,812	p = 0,318	p = 0,377	p = 0,134	No
GCS	p = 0,001*	p = 0,224	p = 0,001*	p = 0,244	1,683
Signos	p = 0,001*	p = 0,036*	p = 0,001*	p = 0,244	No
Efecto masa	p = 0,350	p = 0,204	p = 0,140	p = 0,923	1,474
Craneotomía	p = 0,020*	p = 0,677	p = 0,074	p = 0,062	No
A. Patológica	p = 0,032*	p = 0,021*	p = 0,873	p = 0,039*	0,962
<b>Supervivencia</b>					
Edad	p = 0,001*	p = 0,001*	p = 0,001*	p = 0,015*	---
Sexo	p = 0,638	p = 0,876	p = 0,450	p = 0,319	---
GCS	p = 0,086	p = 0,306	p = 0,245	p = 0,554	---
Signos	p = 0,005*	p = 0,164	p = 0,004*	p = 0,136	---
Efecto masa	p = 0,001*	p = 0,136	p = 0,001*	p = 0,535	---
A. Patológica	p = 0,001*	p = 0,001*	p = 0,001*	p = 0,075	---

\* No se produjeron diferencias en las variables pronósticas entre los distintos períodos metodológicos.

\* p < 0,05.

## **DISCUSIÓN**

## **5. DISCUSIÓN, COMENTARIOS Y CRÍTICA.**

Una vez presentados los resultados de nuestro trabajo, procederemos en este apartado a su interpretación y comparación con los hallazgos de la literatura, con el fin de responder a nuestros objetivos. Para ello, inicialmente nos detendremos en aquellos factores que influyen en el rendimiento diagnóstico y complicaciones de la biopsia estereotáctica, continuaremos abordando las pruebas de neuroimagen y su relación con la biopsia estereotáctica, y finalizaremos haciendo una referencia a la utilidad de la biopsia estereotáctica en la práctica clínica actual.

### **5.1 Factores que influyen en el rendimiento diagnóstico y las complicaciones de la biopsia estereotáctica.**

#### **5.1.1 Factores que influyen en el rendimiento diagnóstico de la biopsia estereotáctica.**

El éxito a la hora de alcanzar un diagnóstico histológico o microbiológico a partir del tejido obtenido por medio de una biopsia estereotáctica con marco, guarda relación con que la indicación de la biopsia haya sido realizada de forma correcta, la técnica de biopsia sea la más apropiada y la muestra obtenida del total de la lesión sea idónea. En nuestro estudio, al obtener un porcentaje global de biopsias no diagnósticas del 9,6%, alcanzamos unas cifras similares a las de la literatura <sup>200,201,216,217</sup>. No observamos diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento diagnóstico de las biopsias entre los distintos períodos metodológicos ( $p > 0,05$ ). Como ya hemos comentado en otras ocasiones, el resumen de algunos de los datos más relevantes relacionados con grandes series de biopsias estereotácticas con marco publicadas en la literatura, pueden ser encontrados en el Anexo I.

#### **f) Localización de la lesión intracraneal.**

Uno de los factores que deben ser considerados por todo neurocirujano a la hora de establecer la técnica de abordaje idónea y más segura para la obtención de una muestra de tejido que resulte adecuada para su estudio histológico, es la topografía de la lesión a biopsiar. Dicha topografía hace referencia al lado que la lesión ocupa respecto a la línea media cerebral, el lugar anatómico donde asienta, y su profundidad respecto al córtex cerebral.

En nuestra serie de 407 biopsias, con una lateralización de las patologías respecto a la línea media mayoritariamente izquierda (41,8%;  $n = 170$ ), las lesiones biopsiadas se localizaron a nivel profundo (estructuras diencefálicas y tronco del encéfalo) en el 12,9% de las ocasiones ( $n = 53$ ), encontrándose, en el estudio global de la serie, que una mayor profundidad de la patología a biopsiar, se asociaba, de forma estadísticamente significativa, a un peor rendimiento diagnóstico de la biopsia ( $p = 0,043$ ). Este resultado es coincidente con el obtenido en trabajos con gran tamaño muestral, como el de Livermore et al. <sup>218</sup>, y contrasta con el resultado de estudios con menor tamaño muestral, en los que la localización profunda de la lesión, o bien no influye en el rendimiento de la biopsia <sup>219,220</sup>, o bien mejora tal rendimiento, como fue apreciado por Jain et al. <sup>221</sup>. Bajo nuestro punto de vista y en relación a este último estudio, tanto por su limitado tamaño muestral, como por la ausencia de empleo de herramientas estadísticas de tipo analítico, creemos que sus resultados presentan un nivel de evidencia científica bajo.

Consideramos que, para la obtención de nuestro resultado, ha sido fundamental la confluencia de dos hechos: por un lado, el amplio tamaño muestral de nuestra serie y, por otro, la distribución

de biopsias no diagnósticas respecto a la profundidad de las lesiones y la experiencia del neurocirujano que realiza la técnica, concretamente, en el III Período Metodológico.

- Biopsia estereotáctica en el tronco cerebral.

Si nos detenemos en las biopsias que llevamos a cabo en el tronco cerebral, mencionar que fue en un total de 4 pacientes adultos, lo que representó un 0,9% del tamaño muestral de nuestra serie. En todos ellos, el diagnóstico anatomopatológico definitivo obtenido fue el de linfoma cerebral, alcanzándose así un 100 % de rendimiento diagnóstico. Se observa, de esta forma, tanto en nuestros resultados, como en los publicados recientemente <sup>226,227,228,229</sup>, que el rendimiento diagnóstico de las biopsias realizadas sobre el tronco cerebral es muy elevado, a pesar de ser éste considerado como un territorio profundo. Las razones podrían deberse, por un lado, a que las vías de abordaje a esta región, vía transfrontal o vía transcerebelosa y, en menor medida y no recomendada actualmente, vía transtentorial, están perfectamente estandarizadas, descritas e indicadas en función de la región concreta (mesencéfalo, protuberancia o bulbo), en la que se encuentre la lesión y, por otro, por el menor número de patologías que pueden entrar a formar parte del diagnóstico diferencial anatomopatológico ante la presencia de una lesión en el tronco cerebral de un humano, especialmente en la población pediátrica.

**b) Morfología de la lesión en las pruebas de neuroimagen.**

El avance progresivo de las distintas modalidades de pruebas de neuroimagen en términos de sensibilidad y especificidad, ha permitido su incorporación paulatina al protocolo o metodología quirúrgica habitual de las biopsias estereotácticas, permitiendo mejorar la exactitud y seguridad de estos procedimientos. Debida a esta relación tan estrecha, y a diferencia del resto de trabajos encontrados en la literatura, tuvimos en cuenta para nuestro estudio estadístico buena parte de la semiología empleada por los Servicios de Radiología, para llevar a cabo la descripción morfológica de las lesiones intracraneales.

Comenzando por lo más habitualmente estudiado, la descripción de la densidad radiológica de la lesión sobre TC cerebral, encontramos que un 33,9% (n = 138) de las lesiones de nuestra serie, fueron puramente hipodensas. Cuando se producía la administración de contraste, el porcentaje de lesiones que no presentaban ningún grado de realce y que, por tanto, permanecían completamente hipodensas, fue del 18,9% (n = 77), mientras que en un total del 81,1% (n = 330) de los casos, se apreciaba algún grado de captación de contraste.

Las biopsias realizadas sobre lesiones puramente hipodensas, a pesar del contraste, fueron no diagnósticas en un claro mayor porcentaje de casos, 18,1%, mientras que las biopsias realizadas sobre lesiones captantes, lo fueron en el 7,5% de las ocasiones. Estos hallazgos, alcanzaron la significación estadística (p = 0,004). Afianzamos y demostramos así con nuestros datos, lo que tan sólo era una tendencia en anteriores estudios como los publicados por Ranjan et al. <sup>231</sup>, Tsermoulas et al. <sup>220</sup> y otros autores <sup>212,230,232</sup>.

En este contexto, y ya dentro de nuestro análisis de los posibles factores predictivos que condicionan el rendimiento diagnóstico de una biopsia estereotáctica, la ausencia de captación de contraste, con un *odds ratio* de 0,313, supone un 23,8% más de probabilidad de obtener una biopsia no concluyente. La razón que podría explicar este hecho podría venir dada porque la mayoría de las lesiones hipodensas no captantes de contraste, suelen ser tumores con bajo grado de diferenciación y, por tanto, difíciles de distinguir de otros hallazgos histológicos como la gliosis. Además, debe ser tenido en cuenta que este tipo de muestras, como consecuencia de la técnica de obtención, no son demasiado abundantes.

Si ahora, a diferencia de otros estudios, nos referimos a características morfológicas radiológicas más específicas, encontramos el grado de edema, como peculiaridad perilesional, y el grado necrosis, como peculiaridad intralesional. Se trata de cualidades cuya presencia, en mayor o menor grado, se dio en prácticamente el 75% de nuestros casos. Encontramos que las biopsias sobre lesiones con grados de edema perilesional importante, presentaron un menor rendimiento diagnóstico ( $p = 0,036$ ), aspecto que no se reprodujo en el caso de lesiones con componente necrótico relevante ( $p = 0,743$ ). Creemos que, además de que ambas peculiaridades morfológicas están directamente relacionadas con el mayor o menor grado de captación de contraste de una lesión intracraneal, en el caso concreto del edema, éste puede llegar a dificultar la definición de los límites de la lesión y el establecimiento más adecuado del punto a biopsiar, acarreando, como consecuencia, un peor rendimiento diagnóstico del procedimiento.

Por último, y en relación a nuestros hallazgos, nos detendremos en la precisión de las técnicas estereotácticas cuando son aplicadas para el diagnóstico histológico de lesiones que presentan, mayoritariamente, un importante componente quístico. En estas situaciones, obtuvimos un mayor porcentaje de biopsias no diagnósticas asociadas a lesiones eminentemente quísticas ( $p = 0,023$ ), y encontramos que esta característica morfológica de las lesiones constituía un factor predictivo del rendimiento de esta técnica quirúrgica, ya que los estudios de análisis multivariante mostraron que existía un 28,3% más de probabilidad de obtener una biopsia no diagnóstica si ésta, era realizada sobre este tipo de lesiones. Parece razonable mencionar que estos resultados pueden ser atribuidos, por un lado, a la pequeña cantidad de material histológico sólido “útil” que normalmente es obtenido en las biopsias de estas lesiones y, por otro, a las alteraciones en la diana planificada pre – quirúrgicamente, tras drenaje no intencionado del componente quístico desde la toma de la primera biopsia.

Teniendo en cuenta estos resultados en relación a la morfología de la lesión, y considerando las pruebas de neuroimagen que son protocolariamente realizadas en los Servicios de Radiología ante todo paciente ingresado en un Hospital con una lesión intracraneal, creemos que el empleo de la RMN y, en concreto, de las secuencias más adecuadas que muestren de forma precisa las características radiológicas de la lesión, debería ser considerado de forma sistemática junto con el TC, como uno de los componentes fundamentales en la planificación del objetivo ideal previo a la obtención de la muestra de tejido. Aunque si bien es cierto que los estudios de RMN requieren mayores tiempos de exploración y son más caros, proporcionan pre-operatoriamente al cirujano: a) un mapa detallado de la anatomía cerebral, b) los límites y extensión de la patología intracraneal con independencia del grado de realce de la misma tras la administración de contraste y /o el edema perilesional asociado y, c) una visión tridimensional del objetivo, aspecto sumamente útil ante una localización profunda de la patología. En relación a las posibles distorsiones anatómicas que podrían verse en estas pruebas, debido a artefactos de susceptibilidad magnética, estos han demostrado ser milimétricos <sup>273</sup> o son fácilmente solventados mediante técnicas de co-registro con TC cerebral <sup>275</sup>.

### **c) Técnica quirúrgica.**

Algunos aspectos directamente relacionados con los protocolos de actuación del neurocirujano una vez que llegamos a nuestro medio habitual de trabajo, pueden llegar a condicionar los resultados de este tipo de intervención quirúrgica.

- Número de blancos.

La técnica e instrumental para la obtención de una muestra en cantidad suficiente para su estudio histológico son variados, y suelen venir determinadas por las preferencias del

neurocirujano. En este trabajo, y tal y como se ha mostrado en “Materiales y Métodos”, puesto que nosotros obteníamos protocolariamente varias muestras en cada diana (una media de 3 - 4 cilindros), consideramos interesante estudiar, a diferencia de la mayor parte de los trabajos publicados <sup>181,221,234,235</sup>, si el hecho de establecer uno o más dianas con sus respectivas trayectorias en distintos puntos de la lesión, podría llegar a influir en el rendimiento diagnóstico del procedimiento. El análisis en conjunto de la serie mostró que no existía asociación entre ambos factores ( $p = 0,054$ ). En cambio, si nos detenemos en el I Período Metodológico en el que, por un lado, con respecto al número de blancos biopsiados, existió una mayor heterogeneidad (en el 16,1% de los casos se establecieron 2 o más blancos), y por otro, la metodología de planificación no contaba con los modernos *softwares* actuales, sí fue observado un mayor rendimiento diagnóstico en aquellos pacientes en el que las biopsias se obtuvieron a partir de dos o más blancos ( $p = 0,021$ ).

#### - Biopsia intraoperatoria.

Entre los distintos métodos que pueden ser considerados a la hora de llegar a establecer un diagnóstico histológico intraoperatorio, el frotis, como ya hemos descrito, fue la estrategia utilizada en todos los casos de nuestro trabajo. Con esta metodología, obtuvimos una correspondencia entre el análisis histológico intraoperatorio y el definitivo, o sensibilidad del test del frotis, del 90,7% en el estudio global de la serie, sin observarse diferencias estadísticas entre los distintos períodos metodológicos ( $p > 0,05$ ). Estos datos son superponibles a los mostrados en la literatura <sup>243</sup>.

En relación al valor de la biopsia intraoperatoria, y si nos detenemos en los resultados obtenidos en la serie, obtuvimos un 7,2 % de biopsias no diagnósticas si el frotis intraoperatorio era llevado a cabo, frente al 37,5% de biopsias no diagnósticas si el frotis intraoperatorio no era realizado, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,024$ ). Encontramos, por tanto, que nuestros hallazgos eran congruentes con los de otras grandes series publicadas <sup>205,218,244</sup>. En cambio, no encontramos que el realizar o no este test de valoración intraoperatoria de la muestra, se configurara como un factor predictor del rendimiento diagnóstico.

Volviendo de nuevo a la asociación estadística observada entre el rendimiento y el estudio intraoperatorio del material histológico, pero esta vez centrándonos en cada período metodológico, ésta estuvo presente en todos ellos salvo en el primero, debido a que, en este período, en todos los casos salvo en 4, se realizó estudio intraoperatorio.

En relación al número de casos en los que no fue solicitada una biopsia intraoperatoria, observamos que su porcentaje fue progresivamente aumentando. Así, en el I Período, no se realizó su petición en 4 casos (2,79%), en el II Período en 45 (21,1%) y en el III Período en 24 (47 %). En el II Período, se dio la dificultad del cambio de ubicación física del Servicio de Anatomía Patológica a un edificio distinto y muy alejado al del Servicio de Neurocirugía, lo que dificultaba el envío de las muestras, mientras que en el III Período, una parte relevante de los procedimientos de biopsia, fue llevado a cabo por neurocirujanos no experimentados, aspecto cuya relación con el estudio intraoperatorio de la muestra obtenida durante la biopsia, será comentado en el siguiente apartado.

De esta manera y a la vista de nuestros hallazgos, parecen establecerse como estrategias útiles para asegurar la calidad del material histológico y, como consecuencia, el rendimiento diagnóstico de la biopsia, por un lado, la obtención de varias muestras de tejido y, por otro, la realización de su estudio intraoperatorio antes de finalizar la intervención.

En el caso de la primera estrategia, la toma de varias muestras puede realizarse por medio de una o, como hemos mostrado y si fuera necesario, varias trayectorias. Con los actuales *softwares* de planificación y la realización de *drills* en lugar de trépanos, esta operación resulta rápida y sencilla.



En el caso de la segunda estrategia que, a nuestro juicio, es fundamental, se debe tener en cuenta que debe ir acompañada de una colaboración estrecha con el anatomopatólogo. El especialista en Anatomía Patológica debe ser informado de la Historia Clínica del paciente y las características radiológicas de la lesión, así como de sus diagnósticos diferenciales más probables. Bajo nuestro punto de vista, la situación ideal sería que el anatomopatólogo nos acompañara en el antequirófano. Esta situación se produjo en el III Período en 5 de nuestros casos, siendo alcanzado un diagnóstico adecuado con tan sólo 1 cilindro, en todos los casos. Por último, mencionar que somos conscientes de que un estudio intraoperatorio de la muestra histológica es caro y consume recursos. Sin embargo, este hecho debe ser enfrentado al riesgo de obtener una biopsia no concluyente, con el consiguiente retraso en el diagnóstico y el tratamiento del paciente.

#### - Experiencia del Neurocirujano.

Sobre nuestra serie de 407 casos, fue obtenida una biopsia no diagnóstica por un neurocirujano no experto en el 16,6% de los procedimientos, con respecto al 6,9% de los neurocirujanos expertos, es decir casi en el triple de las ocasiones, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,001$ ). Nos diferenciamos así de los hallazgos en los trabajos de Ranjan et al.<sup>231</sup>, Neill et al.<sup>245</sup> y Wild et al.<sup>246</sup>, en los que, si bien se apreció una tendencia entre la menor experiencia y un peor rendimiento diagnóstico, no pudieron corroborarla a nivel estadístico.

Si nos detenemos en los resultados obtenidos en cada período metodológico, encontramos que se produce asociación entre el rendimiento diagnóstico y el grado de entrenamiento del cirujano en todos los períodos, menos en el I Período ( $p > 0,05$ ). Debemos mencionar que, en estos momentos de nuestra serie, las técnicas estereotácticas se estaban iniciando en el Servicio de Neurocirugía y, como consecuencia, la experiencia era similar en todos los neurocirujanos que llevaron a cabo el procedimiento. En cambio, en el II Período, ya había neurocirujanos orientados de forma específica a la realización de las técnicas estereotácticas, frente a otros cuyo contacto con ellas era poco frecuente ( $p = 0,005$ ). En el III Período, además de darse una situación similar a la previa entre neurocirujanos experimentados y otros que no lo eran, encontramos que, hasta en un 29,4%, las biopsias fueron realizadas, íntegramente, por residentes en formación. Este hecho podría justificar, en este período en concreto, el peor rendimiento diagnóstico de aquellos procedimientos estereotácticos empleados sobre lesiones profundas ( $p = 0,043$ ) o sobre las lesiones con necrosis amplia ( $p = 0,040$ ) debido a la muy escasa experiencia del cirujano a la hora de establecer los objetivos y trayectorias más apropiadas.

Además, y si consideramos toda nuestra casuística, observamos que, entre los neurocirujanos expertos, se solicitó un estudio intraoperatorio en el 87,2% de las intervenciones, frente a tan sólo el 52,5% de las intervenciones realizadas por neurocirujanos no expertos ( $p < 0,001$ ).

Como último dato relevante a aportar, encontramos que la experiencia del neurocirujano, se configuraba como un claro factor predictivo, de tal forma que, con un llamativo *odds ratio* de 4,049, existía un 80,1% más de probabilidad de que la biopsia fuera diagnóstica, si ésta era llevada a cabo por un neurocirujano con experiencia en técnicas estereotácticas.

Teniendo en cuenta estos resultados, creemos que, aunque los *softwares* de planificación actuales facilitan enormemente el desarrollo de las biopsias estereotácticas, es necesario poseer experiencia e interés por las técnicas estereotácticas y la neuro-oncología, como características fundamentales a la hora de seleccionar los pacientes subsidiarios de biopsia por estos métodos, el establecimiento, de forma lo más eficaz posible, de los blancos y sus trayectorias ideales, y el manejo intraoperatorio adecuado de las muestras histológicas obtenidas.

### **c) Otros factores.**

Bajo nuestro punto de vista, creemos que, en ningún caso, el llegar a alcanzar un resultado diagnóstico tras la realización de una biopsia estereotáctica, puede llegar a depender de variables demográficas o clínicas como la edad, el sexo o la clínica al ingreso y sí, como se ha ido viendo, de la experiencia y habilidad del neurocirujano y el anatomopatólogo. Por ello, el que este tipo de resultados sean mostrados en algunos trabajos, nos resulta verdaderamente llamativo <sup>193,195,218,219,246,247</sup>, y aunque nosotros también podríamos haber llevado a cabo estos análisis con nuestra base de datos, no nos parece razonable mostrarlos.

### **d) Manejo de los pacientes con biopsias no diagnósticas.**

La obtención de una biopsia no diagnóstica, es un resultado desfavorable cuya posibilidad debe ser tenida en cuenta antes de la indicación de la técnica.

Si se es consciente de esta situación durante el tiempo quirúrgico, mediante una biopsia intraoperatoria, la precisión de los instrumentos estereotácticos, así como la idoneidad del objetivo y trayectoria planificada, deben ser comprobados. Basados en el blanco planificado sobre las pruebas de neuroimagen y los resultados histológicos que nos hayan sido transmitidos, la profundidad a la que se está realizando la toma de tejido podría ser ajustada. Por ejemplo, si el resultado intraoperatorio es de tejido cerebral sano o de gliosis, entonces la profundidad de la aguja o pinza debería ser aumentada, mientras que, si la evaluación histológica inicial es de necrosis, entonces la profundidad debería ser reducida para obtener muestras más cercanas al margen de la lesión.

En caso de que la intervención quirúrgica haya finalizado y el diagnóstico anatomopatológico final emitido no sea concluyente, o no resulte congruente, entonces podrían darse varias posibilidades de manejo en función de la situación clínica y los hallazgos en las pruebas de neuroimagen del paciente.

Debido a que la biopsia estereotáctica se consideró, inicialmente, la técnica de abordaje idóneo para alcanzar un diagnóstico histológico, creemos que una actitud razonable sería la posibilidad de ofrecer al paciente la repetición del procedimiento. En nuestro caso, la biopsia por métodos estereotácticos, se repitió una vez en el 5,8% (n = 24) de las ocasiones, y dos veces en el 0,4% (n = 2) de los casos.

En cambio, si el paciente rechazara esta opción, y la lesión se situase en una región anatómica relativamente accesible, entonces podría ser ofrecido el estudio histológico de la patología mediante craneotomía abierta. En nuestro trabajo, en el 6,3% (n = 26) de los casos, se realizó una craneotomía debido a desconfianza en el resultado histológico, y tan sólo en el 0,7% (n = 3), la craneotomía se indicó debido al fracaso de la biopsia, basándonos en el demostrado peor ratio riesgo/beneficio y peor ratio coste/efectividad de la craneotomía frente a la biopsia estereotáctica (243). Sin embargo, debe ser tenido en cuenta que la biopsia estereotáctica, proporciona información relevante acerca de la naturaleza de la patología, de tal forma que, en algunos casos, puede considerarse que la exéresis lo más completa posible de la lesión mediante craneotomía, es la estrategia terapéutica más apropiada. En nuestro estudio, fue una actitud que se produjo en el 13% (n = 53) de los casos.

Un aspecto estrechamente relacionado con el diagnóstico histológico obtenido mediante craneotomía, en aquellos pacientes en los que, previamente, se ha realizado una biopsia estereotáctica, sea o no concluyente, es el grado de correlación en la precisión diagnóstica entre ambas técnicas. Existen numerosos estudios que han tratado esta cuestión, aunque no son

homogéneos, debido a las diferencias en el intervalo de tiempo entre la biopsia y la resección quirúrgica, o la definición de lo que se considera correlación en el diagnóstico histológico entre ambas técnicas. De forma general, los resultados de los distintos trabajos muestran entre un 62,5 y un 90% de correlación entre el resultado histológico alcanzado tras una biopsia estereotáctica en un paciente, y el obtenido tras resección quirúrgica de la lesión mediante craneotomía en ése mismo paciente <sup>178,219,320-326</sup> (Tabla 87).

**Tabla 87. Revisión de las series publicadas en relación al porcentaje de coincidencia entre el diagnóstico anatomopatológico obtenido por biopsia estereotáctica, y el obtenido tras craneotomía.**

<b>Autor</b>	<b>Número de craneotomías</b>	<b>Coincidencia n / N total (%)</b>	<b>Rendimiento diagnóstico total n / N total (%)</b>
<b>Broggi et al.</b> 320	36	--	89%
<b>Kleihues et al.</b> 233	87	---	87%
<b>Scerrati et al.</b> 321	19	--	95%
<b>Chandrasoma et al.</b> 178	30	19/30 (60%)	28/30 (93%)
<b>Cappabianca et al.</b> 322	100	85/100 (85%)	96/100 (96%)
<b>Feiden et al.</b> 323	47	42/47 (89%)	42/47 (89%)
<b>Voges et al.</b> 324	32	24/32 (75%)	28/32 (88%)
<b>Grunert et al.</b> 325	41	37/41 (90%)	37/41 (90%)
<b>Jackson et al.</b> 326	80	50/80 (62,5%)	64/80 (80%)
<b>Kim et al.</b> 219	30	26/30 (87%)	29/30 (97%)

Las razones de la discrepancia podrían venir dadas por las características histológicas propias de la lesión objeto de biopsia.

Mediante la técnica de la biopsia estereotáctica, se pretende que una pequeña muestra de tejido sea representativa de la lesión al completo. De esta manera, es una técnica muy fiable en aquellas lesiones que son homogéneas. Sin embargo, en aquellas patologías, especialmente de naturaleza neoplásica, con aspecto no homogéneo y polimórfico, se debe poner especial atención a la hora de planificar el objetivo, estableciéndolo en una región lo más representativa posible de la patología. En cambio, en tumores como los gliomas, parece inevitable cometer errores a la hora de establecer su grado de malignidad, tanto infravalorando como supervalorando su grado real, debido a que, en la mayor parte de estos casos, existen territorios con distintos grados de diferenciación histológica. Así, mientras Cappabianca et al.<sup>322</sup> y Gaudin et al.<sup>327</sup>, mostraron que el error más común era la interpretación de un glioblastoma como un astrocitoma anaplásico, por el contrario, estudios como los Jackson et al.<sup>326</sup>, sugirieron que hasta un 60% de los astrocitomas anaplásicos eran diagnosticados como glioblastomas. Mientras, Chandrasoma et al.<sup>178</sup> puso de manifiesto que aquellos astrocitomas anaplásicos diagnosticados mediante biopsia estereotáctica, debían ser finalmente clasificados como glioblastomas. En todo caso, los errores en el grado específico no son serios, siempre y cuando se mantengan dentro del diagnóstico general de lesión de alto grado, ya que no modificarán sustancialmente el manejo clínico posterior del paciente.

En nuestro caso, la correlación observada sobre los 89 pacientes totales en los que fue llevada a cabo una craneotomía tras la realización de una biopsia estereotáctica, fue del 80,4%, o, dicho de otra forma, en 66 de los 89 casos, el diagnóstico histológico alcanzado con la biopsia estereotáctica fue coincidente con el obtenido mediante craneotomía, siendo similar esta cifra a las mostradas en la literatura. Si nos detenemos en los resultados alcanzados en los distintos períodos metodológicos, se observa una tendencia ascendente conforme pasan los años en el grado de concordancia entre el resultado histológico obtenido por la biopsia estereotáctica y el logrado por la craneotomía, desde el 68,9% de concordancia en el I Período hasta el 100% del III Período. Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas metodologías ( $p = 0,154$ ). Si obviamos el III Período por su menor tamaño muestral, creemos que esta mejoría en la correlación se debió a una mayor experiencia adquirida con el paso de los años, tanto del neurocirujano en el momento de realizar la recogida de la muestra y su manejo intraoperatorio, como del anatomopatólogo, a la hora de evaluar el tejido recibido.

### 5.1.2 Factores que influyen en las complicaciones de la biopsia estereotáctica.

La biopsia estereotáctica puede ser desarrollada con una baja morbi-mortalidad si los estudios de imagen son los más adecuados, y la planificación anticipa y evita las posibles complicaciones. Las cifras medias de morbilidad suelen estar próximas al 5%, mientras que su mortalidad es cercana a 0<sup>173, 200, 201, 216, 217</sup>. Algunas de las características de las grandes series publicadas en las últimas décadas, son mostradas en el Anexo I.

Como ya hemos presentado, las complicaciones que más habitualmente se han visto asociadas a los procedimientos de biopsia estereotáctica son las crisis epilépticas, los déficits neurológicos de nueva aparición, las infecciones y las hemorragias.

Comenzando con las crisis epilépticas como posible complicación de una biopsia estereotáctica, debemos mencionar que, en nuestro caso, durante el I y II Período, a todos los pacientes (n = 365) les fue suministrado un fármaco antiepiléptico previo a la realización del procedimiento, mientras que en el III Período se llevó a cabo una medida similar, pero, en esta ocasión, tan sólo a aquellos pacientes cuya sintomatología de debut fue, entre otros hallazgos, las crisis epilépticas (5.9%; n = 3). Debido a que, en nuestra serie de pacientes, fueron tomadas estas decisiones, no consideramos de interés la recogida ni el estudio descriptivo y/o analítico de esta posible complicación.

En el caso de los déficits neurológicos, observamos que el estudio de este tipo de evento asociado a la biopsia estereotáctica en la literatura es anecdótico, y al igual que con la complicación anterior no fue recogido, y no será objeto de análisis en este trabajo.

Si ahora nos detenemos en el riesgo de infección, en nuestra serie, no observamos ninguna infección relacionada directamente con el procedimiento (n = 0), por lo que más allá de esta mención, no nos detendremos más en ellas.

Finalmente, entre las diferentes complicaciones de la biopsia estereotáctica encontramos las hemorragias intracraneales, cuyas cifras de aparición muestran un rango amplio, concretamente entre el 1,4 y el 9,6%<sup>173, 200, 218, 250 - 261</sup>. Esta situación es debida a que existe variabilidad entre los distintos estudios a la hora de considerar cuándo una hemorragia que aparece tras una biopsia estereotáctica es considerada como una complicación, y cuándo no.

En este trabajo, recordamos que nosotros denominamos “hemorragia sintomática” a aquella hemorragia cuya aparición tuvo como consecuencia un empeoramiento del nivel de consciencia del paciente y/o supuso la aparición de un nuevo déficit neurológico. Estos aspectos motivaron, o bien la necesidad de una nueva actuación quirúrgica por parte del Servicio de Neurocirugía, o bien la prolongación de la estancia hospitalaria. Por el contrario, la “hemorragia asintomática” fue aquella que, a pesar de ser encontrada en las pruebas de neuro-imagen postoperatorias, no causó deterioro del nivel de consciencia, nuevos déficits neurológicos o afectó al curso habitual de recuperación tras la cirugía. Mientras, la mortalidad relacionada con esta complicación fue definida como aquella que se daba dentro de los 30 días tras la aparición de la hemorragia, a pesar de las medidas terapéuticas establecidas.

Siguiendo estas premisas, y teniendo en cuenta algunas de las grandes series publicadas y mostradas en la revisión de Livermore et al.<sup>218</sup> en relación a los porcentajes de hemorragias sintomáticas presentadas en la literatura, podemos mencionar que Field et al., sobre su serie de 500 pacientes, encontró un porcentaje de hemorragia sintomática del 9,6% y una mortalidad del 0,2%<sup>252</sup>, Yu et al., sobre los 550 pacientes en los que realizó biopsias, mostró unas cifras de hemorragia sintomática del 7,5 % y una mortalidad del 0%<sup>259</sup>, mientras que Kongkham et al., en su trabajo de 622 pacientes, obtuvo un porcentaje de hemorragias del 6,9% y una mortalidad del

1,3% <sup>254</sup>. Estos resultados, junto con los de otras series que también han sido ya mencionadas en la “Introducción”, pueden ser encontrados de forma resumida en la Tabla 88.

**Tabla 88. Resumen de series, de más de 300 casos, de biopsia estereotáctica con marco en relación al porcentaje de hemorragias sintomáticas y mortalidad.**

<b>Autor</b>	<b>Número de biopsias</b>	<b>Hemorragia sintomática n (%)</b>	<b>Mortalidad (%)</b>
<b>Ostertag et al.</b> 255	302	9 (2,9%)	2 (2,3%)
<b>Edner et al.</b> 256	345	5 (1,4%)	3 (0,9%)
<b>Sedan et al.</b> 257	318	11 (3,5%)	2 (0,6%)
<b>Apuzzo et al.</b> 200	500	2 (0,4%)	1 (0,2%)
<b>Kelly et al.</b> 258	547	5 (0,9%)	2 (0,3%)
<b>Heilbrun et al.</b> 259	357	7 (2%)	6 (1,7%)
<b>Bernstein et al.</b> 260	300	16 (5,3%)	5 (1,7%)
<b>Yu et al.</b> 253	550	41 (7,5%)	0 (0%)
<b>Field et al.</b> 252	500	48 (9,6%)	1 (0,2%)
<b>Kreth et al.</b> 261	345	11 (3,1%)	0 (0%)
<b>Grossman et al.</b> 264	355	13 (3,6%)	2 (0,6%)
<b>Kongkham et al.</b> 254	622	42 (6,9%)	8 (1,3%)

En nuestro trabajo, obtuvimos un porcentaje de hemorragias sintomáticas del 9,8 % (n = 40), junto con unas tasas de mortalidad del 0,98% (n = 4) cifras por tanto, comparables a las de las grandes series publicadas, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre los distintos períodos metodológicos ( $p > 0,05$ ).

Pasaremos, en los siguientes apartados y teniendo en cuenta nuestros resultados, a realizar la discusión sobre cómo algunas características de la lesión o la técnica quirúrgica, pueden llegar a influir y en qué sentido, en la presencia o no de esta complicación durante la realización de una biopsia estereotáctica.

#### **b) Localización de la lesión intracraneal.**

La aparición de complicaciones hemorrágicas en el contexto de una biopsia estereotáctica, como ya hemos visto, puede venir condicionado por la localización de la lesión cerebral.

En nuestro trabajo, obtuvimos unos resultados semejantes a los publicados por Grossman et al.<sup>264</sup>. Así, la hemorragia sintomática se produjo en el 9,61% (n = 5) de los casos de biopsia realizados sobre territorios profundos (estructuras diencefálicas y tronco cerebral), mientras que cuando la biopsia era realizada en un territorio distinto, la hemorragia se dio en el 9,85 % (n = 40) de las ocasiones, no encontrándose asociación entre la profundidad de la lesión y la aparición de hemorragia sintomática ( $p = 0.956$ ). Creemos que estos resultados en una serie tan numerosa como la nuestra, ha sido posible alcanzarlos gracias a planificaciones realizadas con gran detenimiento, tanto del punto a biopsiar como de las trayectorias, evitando el paso a través de regiones vasculares, como es el caso de los surcos, y tratando de minimizar, en la medida de lo posible, la longitud de los recorridos para disminuir, así, la probabilidad de dañar vasos de manera inadvertida.

#### **- Biopsia estereotáctica en el tronco cerebral.**

En relación a las biopsias realizadas en el tronco cerebral en nuestro trabajo, no se observó morbilidad (0%) ni mortalidad (0%) asociada en aquellos pacientes en los que se llevó a cabo la toma de una muestra de tejido en el tronco cerebral (n = 4). Estos resultados son coherentes y próximos con los mostrados en la literatura<sup>226,228,229,265,266,267</sup>.

Debido a que las trayectorias quirúrgicas para alcanzar blancos en esta localización son extensas, es necesario, por un lado, una planificación quirúrgica meticulosa que mantenga la trayectoria confinada al parénquima cerebral y que, por tanto, no transgreda múltiples superficies piales y/o penetre cavidades ventriculares, con el consiguiente riesgo de pérdida de LCR y desplazamiento cerebral, y, por otro, una puesta en práctica de la técnica muy cuidadosa.

Los resultados de algunas de las series más relevantes son mostrados en la Tabla 89.

**Tabla 89. Resumen de grandes series de biopsia estereotáctica en el tronco cerebral. Rendimiento diagnóstico, morbilidad y mortalidad.**

<b>Autor</b>	<b>Número de Biopsias</b>	<b>Rendimiento (%)</b>	<b>Morbilidad (%)</b>	<b>Mortalidad (%)</b>
<b>Samadami et al.</b> 265	381	96%	1%	0,3%
<b>Pincus et al.</b> 266	192	94,9%	4,9%	0,7%
<b>Rajshekhar et al.</b> 228	106	100%	0%	0%
<b>Dellaretti et al.</b> 267	44	93%	9,8%	0
<b>Kickingereeder et al.</b> 226	1480	96,2%	1,7%	0,9%
<b>Puget et al.</b> 229	130	100%	0%	0%

#### **b) Características de la lesión cerebral.**

Algunas características de la lesión cerebral, como es el caso del tamaño y el efecto que éste ocasiona en el parénquima circundante, así como su naturaleza histológica, pueden estar relacionados con el riesgo de sangrado intracraneal en el contexto de un procedimiento de biopsia estereotáctica.

En relación a nuestros resultados, establecimos una detallada clasificación de los distintos grados de efecto de masa en cuatro grupos, no encontrándose, al igual que en los estudios más relevantes de la literatura <sup>258,260,261</sup>, una asociación estadísticamente significativa entre el efecto de masa ocasionado por una lesión cerebral y la mayor aparición de complicaciones tras su biopsia ( $p = 0,899$ ). De esta forma, no parece que las teorías expuestas en los textos clásicos en relación a la falta de *compliance* cerebral esperada en los pacientes con hipertensión intracraneal, sean razón suficiente que se asocie a la aparición de complicaciones hemorrágicas postbiopsia.

Si nos detenemos ahora en la naturaleza histológica de la lesión, dada la variabilidad de los diagnósticos histológicos alcanzados en nuestro trabajo por su elevado tamaño muestral, se realizó un análisis de las complicaciones derivadas de biopsias en todas aquellas lesiones con



vascularización importante, como gliomas, linfomas, metástasis y tumores de naturaleza vascular, frente a las complicaciones en lesiones biopsiadas distintas de éstas. Obtuvimos, en la serie, un 11,6% de complicaciones hemorrágicas sintomáticas en biopsias realizadas sobre lesiones con vascularización relevante, frente al 8,1% de hemorragias sintomáticas en biopsias sobre otros tipos de lesiones, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos resultados ( $p = 0,238$ ). Este hallazgo también fue encontrado en los distintos períodos metodológicos ( $p > 0,05$ ). De esta manera, nuestros resultados se alinean con los alcanzados a este respecto por Grossman et al.<sup>264</sup> y Kongkham et al.<sup>254</sup>, frente a los de otros autores como Kim et al.<sup>219</sup>, Sawin et al.<sup>263</sup> y Livermore et al.<sup>218</sup>.

En términos generales, un aspecto estrechamente relacionado con la vascularización de una lesión cerebral, es el grado de captación de contraste, aspecto que, por nuestra parte, también fue estudiado. De forma congruente con el resultado mostrado en relación a la naturaleza histológica de la lesión y su grado de vascularización, y teniendo en cuenta una categorización pormenorizada del grado de captación de contraste, no encontramos asociación entre éste, y las complicaciones provocadas por hemorrágicas sintomáticas postbiopsia ( $p = 0,351$ ).

Creemos que todos estos resultados, como otros muchos ya mostrados, son consecuencia de una planificación muy cuidadosa que tuvo en mente, durante todo su desarrollo, la morfología y la posible naturaleza de la lesión mostrada en las pruebas de neuroimagen.

Por último y en relación a las características, en este caso, morfológicas de la lesión, nos parece interesante detenernos en aquellas lesiones objeto de biopsia que, en su estructura, presentan un gran componente quístico. En ellas, desde el punto de vista de las complicaciones, ha sido observado que una posible hemorragia en su pared tras la toma de muestra, se solventa de forma espontánea con más dificultad, si el componente quístico de la lesión está presente. De esta forma, algunos autores sugieren colapsar previamente el quiste y, posteriormente, realizar la toma de muestra histológica<sup>248</sup>. Sin embargo, bajo nuestro punto de vista, este planteamiento disminuiría aún más el rendimiento diagnóstico de la biopsia estereotáctica sobre este tipo de lesiones que, como ya ha sido mostrado, muestra diferencias estadísticamente significativas respecto al rendimiento diagnóstico sobre lesiones preeminentemente no quísticas.

Nosotros, en la serie, obtuvimos un mayor porcentaje de hemorragias sintomáticas en biopsias de lesiones quísticas, 14,77%, frente al porcentaje de hemorragias sintomáticas en biopsias de lesiones no quísticas, 8,46%. En cambio, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre estas cifras ( $p > 0,05$ ). Por ello, y a la vista de los resultados, creemos que una estrategia adecuada en este tipo de lesiones, sería la de la obtención de muestra de la pared de la lesión, para tratar de asegurar el mejor rendimiento diagnóstico posible de la técnica, y, una vez confirmada la calidad de la muestra con el estudio anatomopatológico intraoperatorio, seguir nuestra actuación con el drenaje del componente quístico en caso de que su tamaño lo requiriera, o se sospeche una etiología infecciosa. En esta última situación, además, puede ser colocado un catéter intra-quiste para facilitar el drenaje, en días sucesivos a la intervención, del contenido purulento que sea generado mientras el paciente es sometido a tratamiento antibiótico sistémico. Esta actitud terapéutica fue llevada a cabo en 14 casos de nuestra serie, del total de 22 pacientes con infecciones intracraneales.

### **c) Técnica quirúrgica.**

Algunos aspectos estrechamente imbricados con el tiempo quirúrgico, pueden relacionarse, como ya ha sido visto, con la aparición de una hemorragia intracraneal.

- Técnica anestésica.

Existen muy pocos trabajos en la literatura en los que se ha estudiado el tipo de anestesia y el riesgo de aparición de complicaciones. En el momento actual, no existe consenso en si emplear un tipo de técnica u otra, y en qué situaciones hacerlo. Bajo nuestro punto de vista, el trabajo más relevante fue publicado en el año 2013 por Weise et al., con un diseño prospectivo, sobre 274 pacientes sometidos a biopsia estereotáctica. En él se puso de manifiesto que los pacientes en los que se obtenía una muestra de lesión intracraneal con anestesia local, no presentaban diferencias frente a los pacientes en los que se empleaba la anestesia general, respecto a la evolución postoperatoria, o a la aparición de hemorragias sintomáticas ( $p > 0,05$ ). Sí pudo observarse una mayor tasa de complicaciones respiratorias en los pacientes sometidos a anestesia general, aunque no se alcanzó la significación estadística ( $p = 0,059$ ), y un menor tiempo en la duración de la intervención en los pacientes en los que se empleó la anestesia local ( $p < 0,001$ )<sup>328</sup>.

Deteniéndonos en nuestros resultados, tan sólo en 15 casos (3,7%) de los 407 biopsiados, fue empleada la anestesia general, correspondiendo 5 de ellos (33,3%) a la edad pediátrica y, el resto, a pacientes en los que se sospechó que la colaboración durante el procedimiento podría no llegar a ser la óptima. Con estos datos, y al llevar a cabo el estudio estadístico analítico, encontramos, a diferencia del estudio previo, que se producía un mayor porcentaje de hemorragias sintomáticas en aquellos pacientes en los que se realizaba la biopsia con anestesia general (26,6%) frente a los que la biopsia se desarrollaba con anestesia local (9,1%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,026$ ).

Además, en nuestro análisis multifactorial, encontramos que la técnica anestésica se configuraba como un factor predictor de la hemorragia sintomática, de tal forma que los pacientes biopsiados con anestesia general, tenían un 19,4% más de probabilidad de presentar una hemorragia que los que eran biopsiados con anestesia local. La razón de estos resultados podría venir dada por la falta de monitorización del nivel de consciencia del paciente en tiempo real durante la obtención de la muestra histológica debido a la anestesia general, de tal forma que podría no llegar a suspenderse a tiempo el procedimiento pese a estar ya iniciándose una complicación hemorrágica.

A la vista de estos hallazgos, creemos que el empleo de la anestesia local para el desarrollo de las biopsias estereotácticas, debe ser considerada la técnica anestésica *gold standard*, tanto desde el punto de vista del neurocirujano, como del anestesista. Además de estar asociada a un menor riesgo de complicaciones generales del paciente, y de complicaciones específicas de la técnica quirúrgica, la anestesia local disminuye los tiempos intraoperatorios, aspecto que, junto con el hecho de que sea económicamente menos costosa, hace a las biopsias estereotácticas con anestesia local frente a las realizadas con anestesia general más coste-efectivas, tal y como ya hemos detallado durante nuestros comentarios en relación con el *Sistema Frameless*.

- Número de blancos.

Si nos detenemos en nuestros hallazgos, y teniendo en cuenta que lo que analizamos, a diferencia de los demás trabajos publicados, fue la obtención de entre 3 y 4 muestras a partir de uno o más objetivos, encontramos unos resultados congruentes con los mostrados en la literatura en cuanto a no asociación entre el número de muestras y las complicaciones hemorrágicas<sup>218,219,252,258,262,269</sup>. Por otro lado, aunque si bien es cierto que observamos un mayor porcentaje de hemorragias sintomáticas en el caso de haberse establecido dos o más blancos (16,1%), frente a la obtención de muestras a partir de un solo blanco (9,3%), no se dieron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). Además, esta variable no se configuró como un factor predictor de hemorragias sintomáticas como complicación tras la biopsia estereotáctica.

De esta manera, creemos que la estrategia ideal para minimizar el riesgo de complicaciones sería el de establecer, en la medida de lo posible, un solo objetivo con una única trayectoria y dentro de él, realizar un número razonable de tomas de tejido, estrategia facilitada en la actualidad, como otros aspectos, por los modernos *softwares* de planificación.

En relación con este planteamiento y en cuanto al instrumental quirúrgico, creemos que no puede establecerse la superioridad de las agujas de biopsia tipo Backlund o Sedan, que sólo necesitan ser introducidas en una sola ocasión puesto que las muestras son adquiridas mediante el manejo de una cánula interna, frente a instrumental tipo pinza de biopsia tipo Gildenberg que, aunque debe ser introducida tantas veces como muestras se necesite obtener, proporciona la sensibilidad para, con la suficiente experiencia, identificar si un vaso ha sido atrapado. De esta forma, el instrumental a emplear debe ser una decisión del cirujano responsable del caso <sup>175,176,177</sup>.

Todo esto, guiados en nuestras decisiones por los resultados del estudio anatomopatológico intraoperatorio para asegurar el rendimiento diagnóstico, y evitar que la cirugía deba volver a repetirse.

#### - Experiencia del Neurocirujano.

Si, respecto a la experiencia del neurocirujano, nos centramos en las complicaciones relacionadas con la hemorragia sintomática en nuestra serie, en el 8,8% de las ocasiones, éstas se dieron en contexto de biopsias realizadas por neurocirujanos expertos, frente al 14,1% de hemorragias sintomáticas acaecidas en biopsias estereotácticas desarrolladas por neurocirujanos no expertos. No se produjeron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p = 0,158$ ). Este resultado es superponible con los publicado en la literatura <sup>262</sup>. En cambio, cuando este mismo análisis se realiza por períodos metodológicos, se aprecia que en el III Período, las hemorragias sintomáticas se dan en tan sólo 1 de las 35 biopsias desarrolladas por neurocirujanos expertos (2,8%), frente a 4 casos, de los 16 casos, llevados a cabo por neurocirujanos no expertos (25%), lo que corresponde, casi, a 10 veces más de complicaciones, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,014$ ). Más concretamente, en el caso del grupo de neurocirujanos no expertos, todos ellos se correspondieron con residentes en formación, que planificaron y realizaron la biopsia estereotáctica de forma completa.

Con estos hallazgos, y teniendo en cuenta la homogeneidad de criterios a la hora de recoger las complicaciones de nuestra serie, creemos que puede ser afirmado que resulta fundamental un grado de conocimiento previo y suficiente, tanto en anatomía quirúrgica, para evitar el paso de las trayectorias por regiones vasculares, como, especialmente, en técnicas estereotácticas, antes del desarrollo de la biopsia estereotáctica, en particular, y cualquier tipo de cirugía estereotáctica, en general, si queremos optimizar la seguridad de estos procedimientos.

#### **d) Sangrado intraoperatorio.**

Un elemento fundamental a la hora de valorar la utilidad de la asociación entre la observación de sangrado a través de la aguja de biopsia y el TC cerebral postbiopsia, es que este TC se realice de forma protocolizada tras la intervención quirúrgica.

En nuestra serie, como ya hemos visto en la metodología, sólo fueron realizados TC cerebrales postbiopsia en todos los pacientes, y de forma sistemática, en el III Período metodológico. Si, de esta forma, consideramos los 51 pacientes que fueron biopsiados en este espacio temporal, fue observada sangre intraoperatoria en 8 casos, que se correspondieron con 5 hemorragias en el TC postoperatorio, lo que ofrece un valor predictivo positivo del 62,5%, mientras que no fue observada sangre intraoperatoria en 43 casos, entre los que, en 37, no fue apreciada sangre en

el TC de control, estableciéndose así un valor predictivo negativo del 86%. Con estos datos, y especialmente basados en el alto valor predictivo negativo del test, parece una actitud razonable el considerar el sangrado intraoperatorio, como un evento a tener en cuenta de cara a realizar la petición de un TC postoperatorio de control postbiopsia., tal y como ha sido establecido por autores como Eibach et al. <sup>269</sup>, Owen et al. <sup>270</sup> y Shastri-Hurst et al. <sup>271</sup>. Sobre esta actitud, volveremos de forma detallada más adelante.

En caso de sangrado intraoperatorio, creemos que el manejo más apropiado es el recomendado por Kelly et al. <sup>138</sup>, para biopsias realizadas con aguja, consistente en no retirar la cánula, para que la sangre siempre encuentre un punto de menor resistencia por el que salir y que no se produzca así la hemorragia intraparenquimatosa, comprobación de que, una vez que cesa el sangrado, esto no se ha producido por obstrucción de la cánula, y, como última medida, tratar de identificar si el origen es venoso o arterial. En el caso de sangrados venosos, se recomienda la irrigación, y paciencia, hasta que se produzca el cese del sangrado de forma espontánea. En el caso de sangrados arteriales, Chimowitz et al., sugiere que la inyección de 0,5 cc de trombina, podría ser útil para detener el sangrado <sup>329</sup>. Por último, y si se sospecha la formación de un hematoma intraparenquimatoso, debe ser realizado un TC cerebral urgente, y llevar a cabo su evacuación y hemostasia del origen del sangrado mediante craneotomía, si se considera indicado.

#### **e) Otros.**

El estudio de cómo factores como la diabetes mellitus o el recuento plaquetario puede llegar a influir en la posible aparición de complicaciones hemorrágicas intracraneales <sup>252,262</sup>, no ha sido realizado en este trabajo, por considerárselas, o bien variables de mucha menor relevancia que las analizadas, en el caso de la diabetes, o bien variables cuya influencia en los eventos hemorrágicos está claramente establecida en la literatura, como es el caso de los recuentos plaquetarios < 150000/ mm <sup>3</sup>.

#### **f) Manejo del paciente postbiopsia.**

Aunque, como ya hemos ido viendo, existe acuerdo general en relación a que la biopsia estereotáctica es un procedimiento efectivo con unas cifras bajas, pero existentes, de morbilidad, se encuentran, sin embargo, muy pocos trabajos que hayan puesto su interés en el manejo postoperatorio inmediato de los pacientes sometidos a este procedimiento. En concreto, en la utilidad o no de la realización, de forma rutinaria, de un TC cerebral de control postquirúrgico, y en la necesidad o no de vigilancia del paciente tras la intervención, en unidades de cuidados intensivos (UCI) o de reanimación (REA).

En relación a la primera cuestión, el TC postoperatorio rutinario, existen autores que, de forma sistemática, recomiendan la realización de TC cerebral de control en las primeras horas postbiopsia para descartar la presencia de hemorragias más extensas de 1 cm <sup>330</sup>, considerando, además, otros investigadores como Kulkarni et al., que aquellos pacientes con un TC postoperatorio no patológico, no requieren de más seguimiento <sup>251</sup>. En cambio, otros trabajos aconsejan realizar un TC cerebral sólo en pacientes con un nuevo déficit neurológico postoperatorio, o con un evento de sangrado relevante durante la intervención <sup>324,331,332</sup>. Respaldando esta actitud y en contraposición con la de Kulkarni et al. encontramos estudios, como el de Field et al., en el que se obtuvo una pequeña incidencia de deterioro neurológico tardío (0,4%), entre aquellos pacientes sometidos a una biopsia estereotáctica a pesar de que, durante el procedimiento, no se produjeron complicaciones ni el TC postoperatorio realizado de

forma sistemática en las primeras horas, mostrara hallazgos de interés <sup>252</sup>. Situaciones similares fueron descritas por Grossman et al. <sup>264</sup>.

Si nos centramos ahora, en el grado de utilidad de una vigilancia estrecha de los pacientes durante las primeras horas tras la intervención quirúrgica, la mayor parte de los centros presentan unos tiempos de ingreso de los pacientes de más de un día, con estancias las primeras 24 horas en unidades de vigilancia intensiva <sup>185</sup>, aunque existen autores que proponen llevar a cabo estas intervenciones sin necesidad de que el paciente ingrese en el hospital <sup>330</sup>.

Estrechamente relacionado con esta decisión, se sitúa el momento en el que suele darse el deterioro neurológico de un paciente sometido a biopsia estereotáctica. Nuestra revisión de la literatura, muestra que trabajos retrospectivos como los de Warnick et al. <sup>331</sup> y Kaakaji et al. <sup>330</sup>, encontraron que todas las complicaciones neurológicas debidas a hemorragias sintomáticas se producían en las dos primeras, o en las seis primeras horas, respectivamente, tras la realización de la cirugía. De similar forma, estudios prospectivos como los de Bhardwaj et al., llegaron a la conclusión de que cuatro horas eran un período de observación suficiente para el acaecimiento o no de una complicación en el paciente <sup>333</sup>. Estos datos contrastan con los estudios ya mencionados previamente <sup>252,264</sup>.

En nuestro trabajo, con respecto a la petición de TC postoperatorio, existe una diferencia en la actitud entre los distintos períodos metodológicos, de tal forma que, en el I y II Períodos metodológicos, el TC cerebral postbiopsia sólo era solicitado en caso de que se hubiera producido un evento intraoperatorio relevante o si se daba un deterioro neurológico del paciente, mientras que en el III Período metodológico, el TC postoperatorio fue realizado sistemáticamente y por protocolo a las 24 horas de la biopsia.

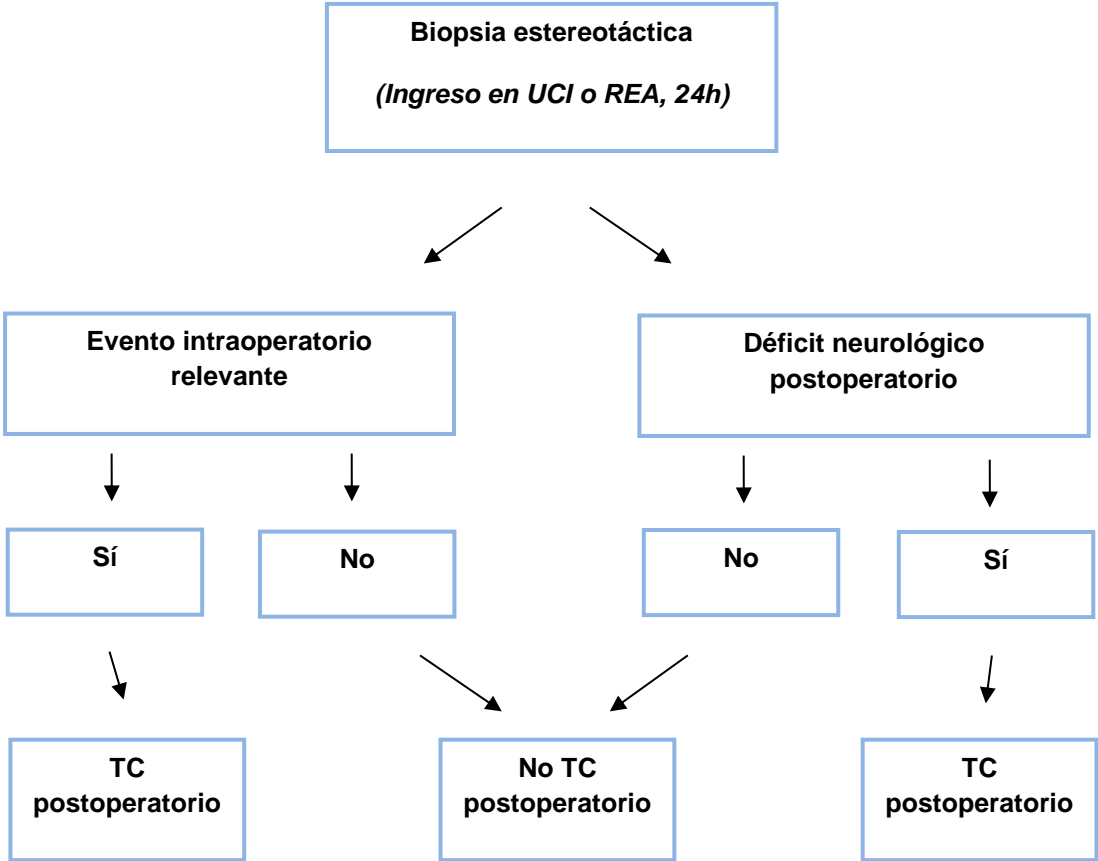
Si nos centramos en el III Período metodológico, en el que fueron realizadas 51 exploraciones, encontramos hemorragia en el TC postoperatorio en 11 casos (21,5%) de entre los cuales, en 5 (9,8%), la hemorragia conllevó un deterioro neurológico en las primeras horas, por lo que el TC fue realizado antes de 24 horas, mientras que en los otros 6 casos (11,7%), la hemorragia fue de pequeñas dimensiones, tuvo un comportamiento asintomático y no varió el manejo del paciente. Autores como Kulkarni et al. realizaron observaciones similares, ya que sobre su serie de 102 pacientes sometidos a biopsias estereotácticas, 61 pacientes (59,8%) presentaban hemorragias de mayor o menor cuantía en el TC postoperatorio inmediato, entre los cuales, sólo 6 casos (5,8%) experimentaron un deterioro neurológico, mientras que, en el resto de los casos, las hemorragias, fueron silentes <sup>251</sup>.

A la vista de los estudios y los resultados mencionados, puede afirmarse que el TC postoperatorio realizado de forma sistemática tras una biopsia estereotáctica, no parece tener un valor predictivo de las posibles complicaciones hemorrágicas durante el ingreso del paciente. Parece por tanto razonable establecer como actitud ideal tras estas intervenciones, la llevada a cabo en nuestro I y II Período metodológicos, a saber, la petición de TC cerebral en caso de que se haya producido una circunstancia intraoperatoria relevante de la que pueda derivarse una complicación intracraneal, o en caso de que el paciente experimente un deterioro neurológico durante el postoperatorio. Además, debe ser tenido en cuenta que la radiación derivada de un TC cerebral es de 2 mSv y que esta dosis equivalente de radiación tarda 8 meses en ser eliminada del organismo <sup>334</sup>, mientras que el coste de un TC cerebral es de 66 euros <sup>215</sup>.

En relación a la necesidad o no de vigilancia del paciente sometido a biopsia en unidades de reanimación o de cuidados intensivos, en todos los períodos de nuestra serie, el paciente permaneció durante 24 horas en estos servicios. En los 40 casos en los que se dio una complicación hemorrágica sintomática, ésta se produjo durante el período de vigilancia intensiva, por lo que la complicación pudo ser detectada de forma precoz. El tiempo de estancia hospitalaria más frecuente de un paciente sometido a biopsia estereotáctica, en nuestra serie fue de 3 días. Así, y teniendo en cuenta los tiempos habituales de deterioro del paciente tras una biopsia estereotáctica, creemos que la valoración neurológica frecuente de estos casos en unidades

preparadas para el cuidado del paciente post-operado, es la actitud más idónea tras la realización de una biopsia estereotáctica.

Como resumen de este apartado, proponemos el siguiente algoritmo de manejo del paciente biopsiado (Algoritmo 1):



## 5.2 Pruebas de neuroimagen y biopsia estereotáctica.

### 5.2.1 Las pruebas de neuroimagen como estrategia de apoyo a la biopsia estereotáctica.

Nos centraremos en este apartado en aquellas pruebas de neuroimagen de las que pudimos disponer en nuestro medio para la planificación de las biopsias estereotácticas, a saber, la RMN cerebral y el PET- TC.

- RMN cerebral y su papel en la biopsia estereotáctica.

La RMN cerebral y sus secuencias convencionales juegan un papel muy relevante a la hora de establecer la diana y su trayectoria ideal, con vistas a optimizar el rendimiento diagnóstico y minimizar las complicaciones de una biopsia estereotáctica <sup>274,275,276</sup>. En nuestro caso, es en el III Período metodológico cuando, de forma sistemática, se lleva a cabo la fusión del TC cerebral con la secuencia más idónea de RMN de 3T que, habitualmente, fue la secuencia T1 con contraste, mientras que en 3 casos de este período (5,88%) fue empleada la secuencia T2. Con esta actitud, adoptamos un protocolo de actuación similar al de aquellos estudios que muestran un incremento de la precisión en la selección de objetivos y trayectorias, si se realiza la fusión de ambas técnicas de neuroimagen <sup>275,276</sup>.

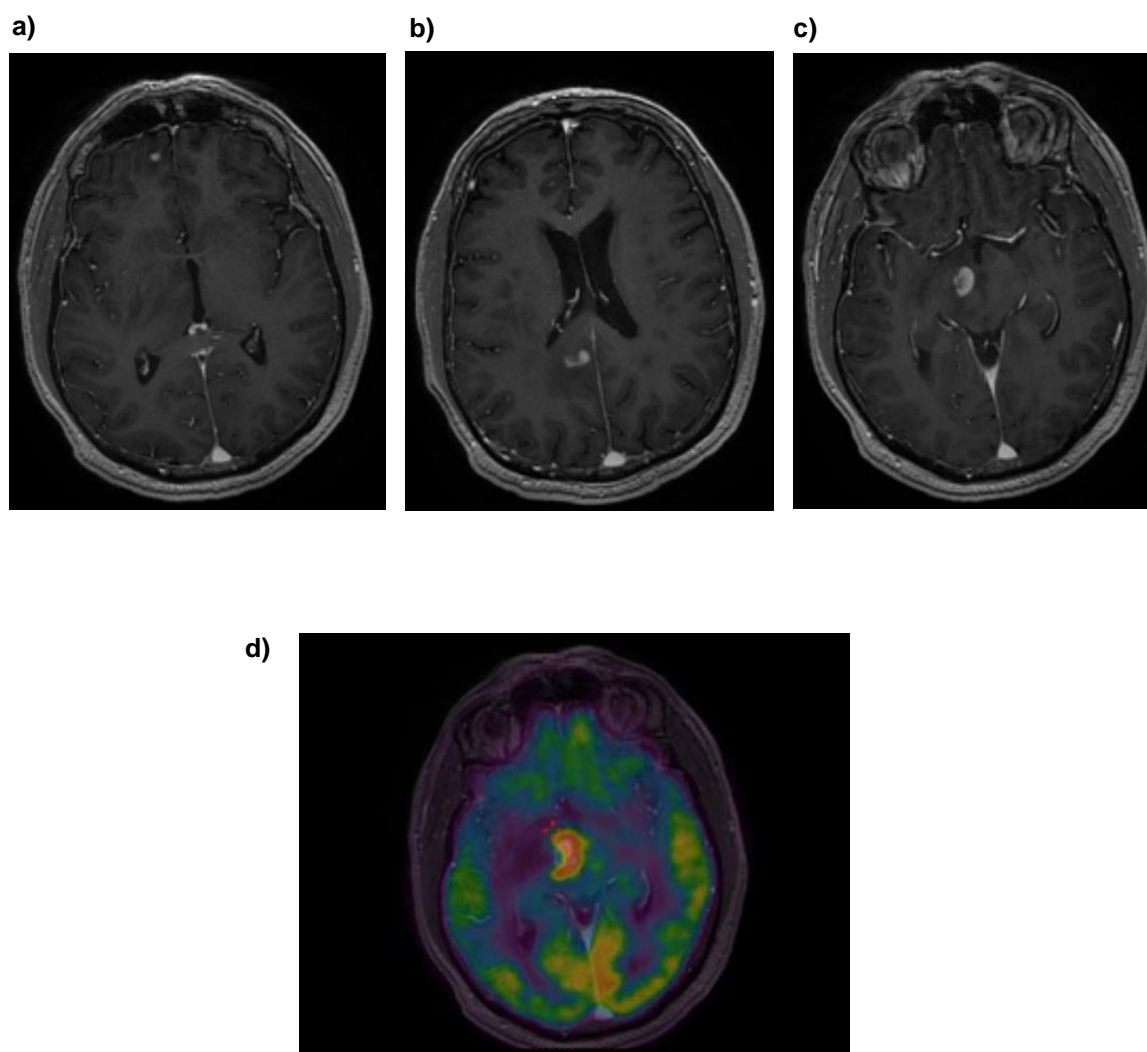
Además de las secuencias convencionales, y como ya ha sido expuesto en la “Introducción” de este trabajo, en los últimos tiempos se está produciendo un empleo creciente de las secuencias menos convencionales de la RMN, en concreto, la secuencia funcional de la espectroscopia, como maniobra para el establecimiento de un blanco que pueda resultar en un mejor rendimiento diagnóstico de la biopsia estereotáctica. Los datos publicados en la literatura basados en esta metodología, muestran unas cifras cercanas al 100% <sup>277,283-286</sup>.

De esta forma, y teniendo en cuenta nuestras cifras en relación al rendimiento diagnóstico, parece que la planificación del blanco más adecuado previo a la realización de una biopsia estereotáctica con el apoyo de la espectroscopia, permite alcanzar unas mejores cifras en el rendimiento diagnóstico de la biopsia. Creemos que la falta de significación estadística observada en los estudios al comparar con las planificaciones que únicamente emplean secuencias de RMN convencionales, podría ser solventada con el desarrollo de trabajos con mayores tamaños muestrales que los realizados y publicados hasta la actualidad. Además, y con independencia de este hecho, algunas indicaciones que podrían ser consideradas razonables para el empleo de las características metabólicas de la lesión a la hora de establecer la diana ideal de una biopsia estereotáctica son: a) Biopsias de lesiones que progresan tras el tratamiento con radioterapia, como método para diferenciar entre áreas necróticas inducidas por la radiación y verdadera neoplasia <sup>278,282,283,285</sup>, b) Biopsias de lesiones altamente vascularizadas, como estrategia para obtener una muestra de tejido viable en los alrededores del área con gran captación de contraste, reduciendo así el riesgo de complicaciones hemorrágicas <sup>279,282</sup>. Todo ello, cualitativamente mejorado gracias a la introducción en los centros de las RMN de 3T, que proporcionan la oportunidad de emplear un tamaño de voxel más pequeño manteniendo un ratio señal/ruido aceptable, tiempos razonables de adquisición de los estudios y mejor resolución de la espectroscopia <sup>286</sup>.

- Tomografía de emisión de positrones y su papel en la biopsia estereotáctica.

En relación a la tomografía de emisión de positrones, es en el III Período metodológico en el que contamos con la posibilidad de uso de esta técnica a la hora de guiar la selección del objetivo más idóneo en nuestros pacientes sometidos a biopsia estereotáctica. Su indicación se produjo sobre aquellos casos en los que se tuvieron dudas relevantes en cuanto al diagnóstico diferencial tras la realización de las secuencias de imagen convencionales y funcionales en RMN de 3T o se observó la presencia de lesiones múltiples. De esta forma, sobre los 51 pacientes de este período, se llevó a cabo la realización de un PET-TC en un total 9 pacientes (17,6%). En todos ellos, los datos metabólicos obtenidos en esta modalidad de neuroimagen fueron considerados a la hora de establecer la diana de la biopsia sobre las secuencias de RMN. El rendimiento diagnóstico de estas biopsias fue del 100%, siendo el diagnóstico anatomopatológico final más frecuentemente alcanzado el de linfoma cerebral primario ( $n = 5$ ; 55,5%). De esta forma, obtenemos unos resultados superponibles a los publicados por Levivier et al.<sup>293</sup>, Massager et al.<sup>294</sup>, Piroette et al.<sup>295</sup>, Hanson et al.<sup>296</sup> y Maciunas et al.<sup>297</sup>.

A continuación es mostrado, a modo ilustrativo, uno de los casos de nuestra serie (Figura 61).



**Fig. 61.** Varón de 50 años con lesiones cerebrales múltiples. a), b), c). RMN Axial T1 con contraste. Lesiones frontal, occipital y mesencefálica derechas. d) PET TC con 18-FDG. Hipermetabolismo únicamente en lesión mesencefálica en la que se procedió a la biopsia con resultado de linfoma.



A la vista de los resultados, y como ya ocurriera con algunas de las secuencias funcionales de la RMN, parece que el PET-TC añade información a los datos proporcionados por las secuencias convencionales de RMN, información que puede llegar a mejorar la identificación de las áreas más patológicas dentro de una lesión cerebral, o las lesiones más activas en términos metabólicos, si las lesiones son múltiples. Todo ello, asiste en el proceso de establecer el objetivo más apropiado para la obtención de un diagnóstico anatomopatológico y, como consecuencia, el tratamiento más adecuado para el paciente. En cambio, las desventajas de esta técnica, en términos de radiación y coste, nos lleva a la afirmación de que se debe ser muy prudente en su indicación, debiendo estar su empleo perfectamente justificado siempre, así como avalado por la decisión de los Comités de Neurooncología de cada centro hospitalario.

### 5.2.2 Las pruebas de neuroimagen como estrategia de sustitución a la biopsia estereotáctica.

En esta ocasión pasaremos a valorar, de acuerdo a nuestro trabajo, el grado de certeza diagnóstica que puede alcanzarse con estudios de imagen como el TC cerebral, la RMN cerebral y el PET-TC.

- Tomografía axial computerizada cerebral y lesiones intracraneales.

Debido a que nuestro trabajo recoge casos de biopsias estereotácticas desde principios de los años 80 hasta la actualidad, las pruebas de neuroimagen que fueron empleadas para el estudio de los pacientes en los que se sospechaba la existencia de una lesión intracraneal, fueron variando según el período metodológico. En el caso concreto del TC cerebral, su empleo como base para la emisión de los diagnósticos neurorradiológicos se dio únicamente en el I Período metodológico. Se obtuvo una correlación entre el diagnóstico emitido por el neurorradiólogo y el anatomopatólogo, o sensibilidad del test, del 67%. Estas cifras son inferiores a las mostradas en la literatura <sup>298-300</sup>.

- Resonancia magnética nuclear y lesiones intracraneales.

Desde la aparición de la RMN en la década de los años 80, seguida de su aplicación posterior a las técnicas estereotácticas, la utilidad de las secuencias convencionales y, en años más recientes, de las secuencias funcionales, ya ha sido de sobra mostrada. La posibilidad de obtener una visión muy detallada de la anatomía cerebral, y el hecho de que las lesiones puedan ser apreciadas sin la necesidad de contraste, o con medios de contraste radiológicos menos arriesgados que los empleados en el TC cerebral, ha hecho que, en la actualidad, esta prueba de neuroimagen se constituya en un elemento standard para el estudio de los procesos intracraneales, así como para la planificación de resecciones o tomas de biopsia cerebrales <sup>185</sup>. En cambio, y como ya hemos visto en la “Introducción”, su suficiencia para establecer un diagnóstico preciso en el que basar el manejo terapéutico del paciente, está siendo objeto de estudio.

En nuestro caso, la RMN fue introducida en el protocolo de estudio de los pacientes neuroquirúrgicos a partir del II Período metodológico. Durante estos años se trabajó con una RMN de 1,5 T realizándose, habitualmente, las secuencias de T1, T2, FLAIR y SWAN, mientras que, ya en el III Período, los diagnósticos neurorradiológicos eran establecidos sobre RMN de 3T en la que eran obtenidas, además de las secuencias convencionales, secuencias funcionales de Difusión, Perfusión y Espectroscopia.

Si tenemos en cuenta los resultados de correlación que fueron recogidos, entre el diagnóstico emitido por el neurorradiólogo, y el obtenido por el neuropatólogo tras la obtención de una muestra del tejido mediante biopsia, y los valoramos según el período metodológico, se observa un aumento progresivo de la sensibilidad de las pruebas de neuroimagen a lo largo de los años. Así, y en el I Período metodológico, en el que los diagnósticos neurorradiológicos eran emitidos como hemos visto sobre TC cerebral, la sensibilidad de las pruebas de neuroimagen fue del 67%, mientras que en el II Período, en el que ya se contaba con RMN de 1,5 T, fue del 78,1% y en el III Período, con RMN de 3T y secuencias funcionales, la probabilidad de que el diagnóstico neurorradiológico emitido coincidiera con la anatomía patológica final, fue del 80,1%, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre períodos, en concreto del I Período, respecto al II y III Período ( $p = 0,013$ ). De esta forma, nuestras cifras de sensibilidad en el III Período, en el que se contó con las pruebas de neuroimagen más modernas, se aproximan a las publicadas en trabajos como los de Abdelazic et al. <sup>302</sup> y McKnight et al. <sup>303</sup>.

Si ahora nos detenemos en la sensibilidad de las pruebas de imagen en relación a la patología que más frecuentemente es diagnosticada cuando una lesión intracraneal está presente, los gliomas, obtenemos una mejoría en los porcentajes en cuanto a la certeza diagnóstica de las pruebas de neuroimagen respecto a las cifras globales, con una sensibilidad del 70,5% en el I Período metodológico, del 80,8% en el II Período y del 84,8% en el III Período, existiendo de nuevo, diferencias estadísticamente significativas entre el primer y el último período ( $p = 0.024$ ). De forma similar a la patología intracraneal general, los porcentajes de sensibilidad alcanzados en el III Período se aproximan a los mostrados en trabajos como el de Law et al.<sup>304</sup>, así como en otras grandes series<sup>302,305</sup>.

Algunas de las series más relevantes a las que hemos hecho referencia, y en las que ha sido estudiada la certeza diagnóstica de la RMN, pueden ser encontradas en la Tabla 90.

**Tabla 90. Eficacia diagnóstica de la RMN en algunas de las series publicadas en la literatura, empleando secuencias convencionales y funcionales.**

<b>Autor</b>	<b>Número de Pacientes</b>	<b>Sensibilidad (%)</b>	<b>Especificidad (%)</b>	<b>VPP (%)</b>	<b>VPN (%)</b>
<b>Rand et al.</b> 335	55	85%	74%	92%	61%
<b>Adamson et al.</b> 336	78	100%	94%	86%	100%
<b>Lin et al.</b> 337	15	88%	100%	100%	88%
<b>Wilken et al.</b> 338	17	92%	80%	92%	80%
<b>Kimura et al.</b> 339	40	79,2%	81%	92%	100%
<b>Law et al.</b> 304	160	93,4%	60%	86,1%	44%

- Tomografía de emisión de positrones y lesiones intracraneales.

La tomografía de emisión de positrones no es una técnica muy extendida debido a las razones mencionadas con anterioridad relacionadas con la complejidad y elevado coste de este procedimiento. Como consecuencia, el número de estudios que pueden ser encontrados en la literatura directamente relacionados con el tema que nos ocupa, es reducido.

Entre todos ellos queremos destacar, por su nivel de evidencia, el metaanálisis de Dunet et al. del año 2012, en el que fue incluido, tras una exhaustiva revisión de la literatura, un total de 13 estudios que aglutinaban a 462 pacientes con lesiones intracraneales. En todos ellos, se había llevado a cabo un estudio de PET-TC, empleando como radiotrazador el  $^{18}\text{F}$ -FET, un aminoácido artificial que es incluido por las células tumorales debido a su metabolismo aumentado y su necesidad de síntesis de proteínas. El objetivo del trabajo fue estudiar la capacidad de la prueba a la hora de establecer el diagnóstico diferencial entre tumores cerebrales primarios. El PET-TC con  $^{18}\text{F}$ -FET mostró una sensibilidad del 82%, con una especificidad del 76%, al compararlo con el diagnóstico histológico emitido tras la biopsia o resección quirúrgica de las lesiones cerebrales <sup>340</sup>.

En el caso de las lesiones cerebrales metastásicas, estudios como el del grupo de Romagna, en el año 2016 y, de nuevo, con el radiotrazador  $^{18}\text{F}$ -FET, muestran una sensibilidad del PET-TC ante ellas, del 86%, y una especificidad del 79% <sup>341</sup>.

En nuestro medio, y más concretamente en el III Período metodológico, que fue el momento en el que se contó con esta técnica, el PET-TC es una prueba de neuroimagen que no forma parte del protocolo habitual de estudio de lesiones intracraneales y que sólo es indicada si existen dudas razonables que pudieran modificar la actitud terapéutica, una vez que el diagnóstico diferencial ha sido emitido tras el estudio de las distintas secuencias de la RMN.

Como conclusión de estos apartados sobre pruebas radiológicas, y teniendo en cuenta los hallazgos de los estudios publicados y nuestros propios resultados, parece razonable mencionar que, en el momento actual y a pesar de la sofisticación de las pruebas de neuroimagen con la mejora de la calidad de las técnicas convencionales y la inclusión en los protocolos de pruebas de índole funcional, la obtención de un diagnóstico preciso de la patología intracraneal únicamente a partir de estudios radiológicos, aún no es una estrategia lo suficientemente certera para la indicación en nuestros pacientes de tratamientos quirúrgicos y/o médicos, no exentos de inocuidad.

### 5.3 Utilidad clínica práctica de la biopsia estereotáctica.

Como ya hemos mencionado en el conjunto de apartados previos, la biopsia estereotáctica permite alcanzar un resultado histológico con el que orientar el manejo terapéutico de los pacientes con lesiones intracraneales en, aproximadamente, el 91% de las ocasiones, con una morbilidad del 3,5% y una mortalidad del 0,7% <sup>201</sup>. En cambio, y a pesar de estas aparentes buenas cifras, puede apreciarse que este procedimiento, aunque mínimamente invasivo, no es inocuo. Por otro parte y frente a estos datos, las pruebas de neuroimagen han mostrado una eficacia diagnóstica creciente, con una fiabilidad superior al 80% <sup>226,228,265,266,267,304</sup>.

Esta situación ha llevado a algunos autores a plantearse si la práctica de una biopsia estereotáctica en un paciente, es una actitud que siempre resulta útil para su tratamiento. A nuestro juicio, el estudio más relevante en este sentido, debido a su tamaño muestral, fue el publicado por Vaquero et al., en el que, sobre 200 pacientes con tumores cerebrales, establecieron unos diagnósticos de presunción emitidos en función de la evolución clínica de cada caso y las pruebas de neuroimagen, comparándolos con los obtenidos tras la obtención de la muestra histológica por medio de una biopsia estereotáctica. Encontraron que un diagnóstico de presunción claro, fue establecido en el 90% de las ocasiones, confirmándose éste en el 96% de los casos tras la realización de la biopsia, mientras que, en tan sólo el 4% de los casos (n = 8), aunque el diagnóstico de presunción no fue completamente coincidente con el diagnóstico histológico, éste no varió el grado de malignidad que había sido previamente establecido. Estos resultados les animaron a sugerir que la biopsia estereotáctica podría no ser siempre útil o necesaria en el manejo de pacientes con tumores cerebrales

A diferencia de otros estudios, el trabajo de nuestros colegas incorpora la consideración de la evolución clínica del paciente como elemento fundamental, junto con los estudios radiológicos, a la hora de orientar la filiación de una lesión previamente a su confirmación histológica <sup>342</sup>.

En nuestra serie, con unas cifras globales de rendimiento diagnóstico del 90,4%, una morbilidad debida a hemorragia sintomática del 9,8%, una mortalidad del 0,98% y una correlación radiológica de hasta el 80,1%, de forma similar a estos autores, nos planteamos resolver entre nuestros objetivos, si la confirmación histológica de una lesión intracraneal mediante biopsia estereotáctica, es un paso fundamental previo en todos los pacientes para un manejo terapéutico adecuado. Para ello, y de forma similar al estudio previo, además de tener en cuenta los diagnósticos radiológicos, estudiamos variables relacionadas con la evolución y el pronóstico de nuestros casos, para establecer si el someter a los pacientes a los riesgos de este procedimiento fue una estrategia diagnóstica – terapéutica, verdaderamente útil.

#### 5.3.1 Utilidad de la biopsia estereotáctica en lesiones de origen neoplásico.

De acuerdo con nuestros resultados y los estudios epidemiológicos, la patología más frecuentemente diagnosticada tras la realización de una biopsia estereotáctica es la de índole tumoral, y dentro de ella, la referente a los gliomas, debido a que constituyen los tumores cerebrales primarios más frecuentes, y las metástasis, al ser el tipo de tumor cerebral más frecuente observado en la práctica clínica <sup>272</sup>. Por esta razón, nos centraremos en estas entidades en los siguientes apartados. Además, haremos una mención a los linfomas y algunas de sus peculiaridades, al ser el tercer tipo de lesiones más habitualmente encontradas, tras la práctica de una biopsia en nuestra serie.

- Gliomas cerebrales.

Entre los distintos tipos de gliomas, los gliomas de alto grado (grados III y IV de la clasificación de la OMS <sup>310</sup>, son el tipo de tumor cerebral primario más frecuente, además del más maligno, y el que peor pronóstico muestra <sup>272</sup>.

En publicaciones existentes en la literatura, puede ser encontrado que, hace unas décadas, una gran mayoría de los neurólogos y parte de los neurocirujanos, siendo conscientes de la historia natural de esta enfermedad, adoptaban un manejo conservador en un elevado porcentaje de los casos de entre los que era sospechada una lesión de esta etiología, en base a los estudios de neuroimagen. A estos pacientes, aunque no eran derivados a Servicios de Neurocirugía para la obtención de una biopsia que permitiera la confirmación histológica, sí les era ofrecido un tratamiento oncológico <sup>299</sup>.

En la actualidad, y según los últimos trabajos, el *standard* del tratamiento ante este tipo de casos, comprende un abordaje combinado. Éste debe iniciarse con una confirmación histológica cuya muestra puede ser obtenida, como técnica de elección, en el contexto de una cirugía con la que se pretenda alcanzar la resección total de la lesión o la disminución significativa de su volumen, y, en caso de que estas estrategias no puedan ser llevadas a cabo, entonces la muestra de la lesión puede llegar a ser adquirida mediante biopsia estereotáctica. A continuación, el paciente es sometido a una terapia de radioterapia y quimioterapia <sup>272</sup>.

La dosis más habitual de radioterapia se sitúa entre los 50 y los 60 Gy, en fracciones de 2 Gy, habiendo sido desplazada en la actualidad la radioterapia holocraneal, por técnicas de radioterapia que pueden ser focalizadas en el tumor, minimizando la radiación que recibe el tejido circundante <sup>272</sup>.

El empleo de quimioterapia adyuvante en el tratamiento de los gliomas de alto grado mostró, inicialmente, un impacto modesto en el pronóstico de estos pacientes con el empleo, en la década de los 80 y 90, de las nitrosoureas <sup>343</sup>. En cambio, la llegada en años posteriores de los agentes alquilantes, como la carmustina, y especialmente, la temozolamida, con una mejor tolerabilidad y seguridad, mostraron un beneficio en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad, al ser empleados en estos pacientes <sup>344,345</sup>. El efecto de estos agentes podría ser realzado en función de si el gen de la enzima de reparación del DNA O<sup>6</sup>- metilguanina-DNA metiltransferasa, se encuentra o no metilado <sup>346</sup>.

En relación a la supervivencia, y con un tratamiento óptimo, la media para los gliomas grado III es de 36 meses, mientras que para los gliomas grado IV o glioblastomas, es de 11 meses <sup>347</sup>. Este dato global viene influenciado por dos factores independientes: la edad y el estado general del paciente.

Si nos detenemos en la edad de los pacientes, y en el caso de los glioblastomas, la supervivencia a los 18 meses de los enfermos menores de 40 años es del 50%, entre los 40 y 60 años del 20%, y del 10% para los mayores de 60 años <sup>347</sup>. En nuestra serie, y en cada uno de los períodos metodológicos, encontramos resultados similares, con menor tiempo de supervivencia a mayor edad de diagnóstico de la lesión intracraneal, tanto en gliomas de alto grado en particular, como en patología neuroquirúrgica en general ( $p < 0,05$ ).

Si ahora nos centramos en el estado general de los casos al alta, y también en el caso de los glioblastomas, con un Karnofski  $\geq 60$ , la supervivencia a los 18 meses es del 34%, mientras que con un Karnofski  $< 60$ , la supervivencia a los 18 meses es del 13% <sup>347</sup>.

Siendo conscientes de la importancia de esta variable a la hora de que un paciente pueda estar o no en condiciones de recibir un tratamiento tras el diagnóstico histológico, desarrollamos un estudio detallado global de sus posibles factores predictores, encontrando que la edad, el GCS al ingreso, el efecto de masa producido por la patología intracraneal y el tipo de lesión, condicionaban, de forma relevante, el Karnofski al alta.

En nuestro trabajo, y si focalizamos la atención en este tipo de patología, fueron diagnosticados un total de 174 casos de gliomas de alto grado (42,8%).

Si ahora tenemos en cuenta las terapias a las que fueron sometidos los pacientes tras este diagnóstico histológico, nos encontramos con el dato, a nuestro juicio llamativo, de que en 59 de los casos (33,9%) no se llevó a cabo ningún tratamiento activo con el esquema mencionado anteriormente, sino que, únicamente, se ofreció un tratamiento paliativo de la sintomatología a nivel domiciliario y/o hospitalario, tras la obtención del diagnóstico histológico. Por períodos metodológicos, el grueso de pacientes no tratados, se sitúan en el I y II Período, con el 76% de los casos (n = 45), mientras que en el III Período, en el que se contaba con un comité de Neuro oncología en el que discutir el manejo de cada caso, no fueron tratados 14 pacientes (24%).

Si consideramos los factores asociados con la supervivencia mencionados previamente, en relación a la edad encontramos que, entre los 59 pacientes no tratados activamente, 30 casos (50,8%) tenían 60 o más años, mientras que, en relación a la calidad de vida, 25 pacientes (42,3%) de entre los no tratados activamente, mostraron una calidad de vida al alta < 60 en la escala de Karnofski. La asociación entre una edad elevada y/ o una mala calidad de vida al alta, y la ausencia de tratamiento activo, mostró una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), ya no sólo en la patología que nos ocupa, los gliomas de alto grado, sino que, como ya ha sido mostrado en los resultados analíticos, esta relación está presente ante cualquier tipo de patología intracraneal cuya histología haya sido determinada por medio de una biopsia estereotáctica.

A la vista de nuestros hallazgos y los datos presentes en la literatura en relación al tratamiento activo de pacientes con diagnóstico de gliomas de alto grado, parece razonable mencionar que, la indicación de una biopsia estereotáctica, con vistas a alcanzar una confirmación histológica si este tipo de patología es sospechada en las pruebas de neuroimagen, debe ser objeto de debate en comités multidisciplinarios de Neurooncología en aquellos casos mayores de 60 años y/o con mala situación clínica y, como consecuencia, calidad de vida.

Por un lado, en dichos comités, debe alcanzarse un acuerdo entre los Servicios de Neurocirugía, Oncología y Radioterapia, y un compromiso de tratamiento activo por parte de los dos últimos, si, finalmente, la biopsia estereotáctica es la técnica establecida como estrategia de diagnóstico, el procedimiento se lleva a cabo y no se derivan de ella complicaciones relevantes.

Por otro, y también en el contexto de los comités multidisciplinarios, creemos que debe valorarse el riesgo/ beneficio del tratamiento de estos pacientes con tan mal pronóstico a corto plazo, sin la necesidad de una confirmación histológica. Somos conscientes de que, en el caso de algunos tipos de lesiones, la obtención de una muestra de tejido, permite sustentar las decisiones terapéuticas en aspectos relacionados con los últimos avances en genética molecular como en el caso de los gliomas, la situación del oncogen EGRF, los genes supresores p53, p16 y PTEN o mutaciones en el gen isocitrato dehidrogenasa mutado en los gliomas de bajo grado y en un subconjunto de glioblastomas <sup>302</sup>. De igual forma, y ya de una forma más general, conocemos que la nueva clasificación de la OMS <sup>311</sup> emplea, por primera vez, parámetros moleculares, junto con los histológicos, para la definición y clasificación de muchas de las entidades tumorales. Pese a ello, bajo nuestro punto de vista, creemos que las características demográficas y clínicas del paciente tienen mayor peso que las características moleculares de su lesión, a la hora de establecer el mejor manejo diagnóstico y terapéutico del caso.

Para terminar este apartado, y como ya hemos venido haciendo en otros lugares de nuestra "Discusión", haremos referencia a aquellos pacientes en los que su diagnóstico de sospecha es un glioma cuya localización se da en el tronco cerebral. En este sentido, y en relación a la indicación de una biopsia estereotáctica para su confirmación histológica, creemos que el manejo establecido en la literatura resulta bastante razonable en función de su patrón de crecimiento. Albright et al., mostraron que la biopsia de gliomas infiltrantes de tronco, carece de sentido, debido a que todos ellos son de alto grado, y la biopsia no cambia ni el esquema de tratamiento, ni el pronóstico <sup>348</sup>. Compartimos la opinión de estos autores. En relación al resto de patrones de crecimiento de los gliomas de tronco, y teniendo en cuenta el elevado rendimiento diagnóstico y

el bajo porcentaje de complicaciones de esta localización en neurocirujanos experimentados, su indicación debe ser establecida adecuándola a cada caso y en función de los resultados obtenidos en las pruebas de neuroimagen, teniendo en cuenta, como base teórica, que los tumores que se localizan en las posiciones más altas del tronco, suelen ser gliomas de bajo grado (76%), mientras que aquellos que se localizan en las porciones más bajas y en relación con la médula, suelen ser gliomas de alto grado, como evidenció el trabajo Reigel et al. <sup>349</sup>.

#### - Metástasis.

Las metástasis son el tumor cerebral más frecuente comprendiendo más de la mitad de las lesiones intracraneales. Entre el 15 y el 30% de los pacientes con cáncer desarrollan metástasis cerebrales, mientras que, en pacientes sin historia previa de cáncer, la metástasis cerebral fue la primera manifestación clínica en el 15% de los casos <sup>350</sup>. Los orígenes más frecuentes de las metástasis cerebrales en adultos son el pulmón (44%) y la mama (10%) <sup>351</sup>.

Ante la presencia de una lesión intracraneal con característica radiológicas sugerentes de metástasis, es fundamental la realización de un estudio de despistaje sistematizado adecuado al sexo del paciente y sus antecedentes que incluya pruebas radiológicas tanto convencionales como funcionales (*Body* TC, PET-TC, entre otros), y estudios de laboratorio (marcadores tumorales, sangre oculta en heces, entre otros).

El manejo de este tipo de casos depende de varios factores, entre los que deben mencionarse: la extensión sistémica de la enfermedad, la situación funcional del paciente, la presencia o ausencia de síntomas, y el número de lesiones intracraneales, localización y grado del efecto de masa que originan. La sugerencia sobre los tratamientos ideales en función de la combinación de estas variables, puede ser encontrada en el trabajo publicado por Pollock et al. <sup>352</sup>.

Si nos centramos en el tema que resulta más interesante para los objetivos de nuestro trabajo, esto es, la necesidad de una confirmación histológica ante el hallazgo en las pruebas radiológicas cerebrales de una lesión que podría corresponder con una metástasis, encontramos que, en el caso de que los estudios de extensión muestren un tumor primario, o el paciente presente antecedentes de cáncer no resuelto, no es necesario el estudio anatomopatológico de la lesión intracraneal. En cambio, si no es encontrado un tumor primario, la toma de una muestra del tejido cerebral es necesaria tanto para confirmar el diagnóstico de lesión secundaria, como para orientar el origen de las células tumorales <sup>272</sup>. En cambio, y a pesar de estos sencillos principios de manejo, es importante tener en cuenta los hallazgos del estudio de Patchell et al., en el que se puso de manifiesto que, hasta el 11% de los pacientes con lesiones intracraneales e historia de cáncer, presentaban tumores cerebrales que no se correspondieron con una histología metastásica <sup>353</sup>.

En nuestro trabajo, las metástasis fueron el segundo tipo de lesiones cerebrales más frecuentemente diagnosticadas tras la realización de una biopsia estereotáctica cerebral. Sin embargo, tan sólo supusieron el 6,8% de los casos (n = 28), perteneciendo todos los casos, menos un paciente, al I y II Período metodológico. Creemos que, tanto el bajo número de biopsias realizadas sobre lesiones metastásicas, como el hecho de que tan sólo un caso, con este diagnóstico, se diera en el III Período metodológico, es debido, por un lado, al elevado rendimiento diagnóstico de los estudios de despistaje y a la mejora de su variedad y calidad en los últimos años y, por otro a que, una buena parte de las lesiones metastásicas intracraneales pueden llegar a ser resecaídas quirúrgicamente procediendo, posteriormente, a su evaluación histológica <sup>354</sup>.

Teniendo en cuenta estos resultados, nos parece adecuada la indicación de una confirmación histológica de la lesión mediante biopsia estereotáctica en aquellos pacientes con patología intracraneal sugerente de proceso metastásico, con negatividad de los estudios de despistaje de lesión primaria, tal y como se lleva a cabo de forma habitual. En cambio, y como ya ocurriera con



los gliomas de alto grado, la necesidad de un estudio histológico de la lesión intracraneal de aquellos casos con tumor primario activo, o con antecedentes tumorales, ante la posibilidad de que entre ambos no haya relación, creemos que debe ser objeto de evaluación en los comités de Neurooncología, considerando todos los factores referentes al paciente, su enfermedad, posibilidades de tratamiento y pronóstico.

#### - Linfomas.

La afectación del Sistema Nervioso Central por un linfoma, puede ser consecuencia de la presencia en el paciente de un linfoma sistémico, conocido como linfoma cerebral secundario, o podría ser una entidad que se desarrolle por primera vez en él, patología a la que nos referiremos como linfoma cerebral primario. Nos centraremos en esta última entidad, debido a que es en la que podrían darse más controversias en cuanto a sus estrategias de diagnóstico.

El linfoma cerebral primario es una variante poco común del linfoma no Hodgkin extranodal que puede llegar a involucrar el cerebro. Representan el 4% de los tumores cerebrales primarios, siendo más frecuente su aparición en la edad media de la vida, y en pacientes con enfermedades del colágeno, otras enfermedades hematológicas, o patologías de las que derive un estado de inmunosupresión <sup>355</sup>.

Ante la sospecha de esta enfermedad en un paciente durante la evaluación de sus pruebas de neuroimagen, es necesaria la indicación de una amplia batería de pruebas para el despistaje de lo que podría ser, en realidad, un linfoma sistémico. Estas pruebas deben incluir: examen físico de nódulos linfáticos, estudios de imagen, analíticas de sangre y orina, biopsia de médula ósea y estudios oftalmológicos. En caso de que estos estudios resultaran no concluyentes, entonces, el estudio histológico de la lesión, habitualmente con técnicas estereotácticas, es el paso más habitualmente demandado por parte de los Servicios de Oncología o Hematología.

El tratamiento de esta patología, comprende el uso de la radioterapia holocraneal, a razón de entre 40 y 50 Gy, en fracciones diarias de 1,8 – 3 Gy, junto con la quimioterapia, por medio de fármacos como el metotrexato y el rituximab, pudiendo ser alcanzada, así, una supervivencia media de 44 meses <sup>356,357</sup>.

Entre nuestras biopsias, se alcanzó el diagnóstico de linfoma cerebral primario en 14 pacientes (3,4%), correspondiendo 8 de ellos (57%) al III Período metológico, de entre los cuales, 4 (50%), padecían VIH. Por otro parte, recordamos que las 4 biopsias de nuestra serie que tuvieron como objetivo el tronco cerebral del paciente, tuvieron un diagnóstico anatomopatológico definitivo de linfoma.

Además de estos datos, y relacionado con ellos, nos parece relevante mencionar que, en 8 de estos 14 pacientes (57,1%), la biopsia tuvo que ser retrasada, por ser pacientes que recibieron tratamiento con corticosteroides previo a su confirmación histológica, hecho que provocó la regresión radiológica de las lesiones en todos y cada uno de los casos.

Las enseñanzas neuroquirúrgicas, tradicionalmente han hecho énfasis en la idea de que la administración de corticoides debe ser evitada en aquellos pacientes con sospecha de linfoma cerebral en los que se pretenda hacer un diagnóstico histológico. Se sabe que los corticoides ejercen un efecto apoptótico sobre las células de los linfomas, que puede manifestarse, o bien como algunas células lisadas entre una mayoría de células tumorales indemnes, o como numerosas células lisadas con una minoría de células tumorales intactas <sup>358,359</sup>. Estos efectos pueden derivar en una regresión radiológica de la lesión hasta en el 40% de las ocasiones, hecho que podría ir en detrimento del rendimiento diagnóstico de una biopsia estereotáctica que fuera a ser desarrollada sobre ella, al dificultar el establecimiento de una diana ideal, y al provocar una alteración de las características histológicas habituales compatibles con linfoma, si es

considerado desde un punto de vista anatomopatológico <sup>360</sup>. Sin embargo, para otros autores, estas dificultades pueden ser solventadas con técnicas de biología molecular, como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), con las que amplificar el material genético de estos tumores y alcanzar su caracterización y diagnóstico <sup>361,362</sup>.

A nuestro juicio, y teniendo en cuenta lo mencionado en este apartado, creemos que es absolutamente fundamental el estudio detallado de los pacientes con sospecha de linfoma cerebral primario previo a la petición de una biopsia estereotáctica sobre su lesión. Como ocurrió en nuestros tres períodos metodológicos, es frecuente recibir este tipo de solicitud antes de haber sido desarrollados un completo estudio oftalmológico en el paciente, y un análisis de su LCR con las técnicas más avanzadas de biología molecular.

Los estudios oftalmológicos incluyen, desde la evaluación con lámpara de hendidura, hasta la biopsia intraocular, pasando por la ultrasonografía oftálmica, la fluorescencia o la tomografía óptica <sup>363-365</sup>. Hasta un 28% de los pacientes con linfoma cerebral primario presentan a su vez un linfoma intraocular.

El estudio del LCR debería incluir el estudio bioquímico habitual, junto con la citología, la citometría de flujo y el estudio de material genético, amplificado mediante PCR <sup>366</sup>.

Si no se produjera evidencia de enfermedad en los estudios diagnósticos, entonces, la biopsia estereotáctica como método de despistaje diagnóstico estaría indicada. En cambio, si, a pesar de que los estudios resultaran negativos, se produjera la regresión radiológica de la lesión si el paciente ha sido tratado con corticoterapia, bajo nuestro punto de vista, el diagnóstico ya estaría hecho. Los algoritmos más recientes sobre el tratamiento de este tipo de patología, incluyen como variables que influyen la toma de decisiones en los Servicios de Onco-Hematología, la edad del paciente, su estado clínico y su función renal pero, en ningún caso, y esto lo consideramos un aspecto sumamente importante, el tipo histológico de la lesión <sup>367</sup>.

De nuevo, y como conclusión de este apartado, volver a insistir sobre la necesidad de contar con comités multidisciplinarios en los que estos pacientes y su enfermedad puedan ser valorados, las pruebas de despistaje diagnóstico debatidas, y se sea consciente, por parte de los Servicios peticionarios de esta técnica, de las posibles complicaciones de una biopsia estereotáctica sobre pacientes que, además del linfoma cerebral primario, es altamente probable que padezcan otras importantes enfermedades sistémicas

### **5.3.2 Utilidad de la biopsia estereotáctica en lesiones de origen no neoplásico.**

Entre las patologías intracraneales de origen no neoplásico, pueden ser encuadradas la patología vascular, neurológica, iatrógena e infecciosa.

En el caso de las tres primeras entidades, su diagnóstico mediante el empleo de una biopsia estereotáctica resulta anecdótico y, en nuestro caso, pudimos observar que la indicación de biopsia en estos pacientes estuvo condicionada, fundamentalmente, por la variedad de exploraciones complementarias a los que era sometido el paciente, en general, y a la calidad de los estudios de neuroimagen, en particular. De esta forma y empleando, como ejemplo, la patología vascular, mientras que, en el I Período, en el que se contaba tan sólo con la radiografía convencional y el TC cerebral para el diagnóstico radiológico, se biopsiaron un total de 16 pacientes de la serie (3,9%) que mostraron el diagnóstico anatomopatológico definitivo de infarto o cavernoma, en el III Período metodológico, donde se contaba con un mayor desarrollo en todos los tipos de exploraciones complementarias, no se produjo, en ningún caso, la indicación de una biopsia estereotáctica que mostrara, en el resultado anatomopatológico, este tipo de patologías. Ante esta situación, creemos que a la hora de comentar la utilidad de la biopsia estereotáctica sobre lesiones de origen no neoplásico, las entidades que podrían resultar más interesantes, son las encuadradas dentro de la patología infecciosa. Haremos una breve referencia, en concreto, a los abscesos cerebrales.

- Abscesos cerebrales.

Los abscesos cerebrales pueden manifestarse como una complicación de una gran variedad de procesos infecciosos, traumáticos o quirúrgicos, siendo el cerebro alcanzado mediante una diseminación por contigüidad, o por vía sanguínea. Los organismos causantes de este tipo de lesiones, varían en función del origen de la infección.

En su diagnóstico, destaca el empleo de las analíticas de sangre y, especialmente, las secuencias convencionales y funcionales de la RMN cerebral.

Su tratamiento combina el manejo médico con, en función de la situación del paciente, las características de la lesión y la necesidad de obtener un diagnóstico microbiológico, el manejo quirúrgico. Es en este manejo quirúrgico, donde una posible aproximación con métodos estereotácticos, cobra su importancia <sup>272</sup>.

En la literatura, pueden ser encontrados diversos trabajos en los que se estudia la utilidad de los abordajes estereotácticos en procesos infecciosos desde un punto de vista, tanto diagnóstico, como terapéutico. Así, Kocherry et al., presenta, en su serie, el tratamiento de 22 pacientes con abscesos situados en áreas profundas o elocuentes, mediante un abordaje inicial con técnicas estereotácticas, seguido de tratamiento antibiótico. Obtuvieron una remisión completa de la patología mediante esta estrategia, en 17 de los 22 casos (77,27%), siendo posible la identificación del agente patógeno en tan sólo 9 casos (40,9%) <sup>368</sup>. Barlas et al., en su serie de 21 pacientes, combinando tratamiento médico con abordajes estereotácticos, logró la resolución de los abscesos en 19 casos (90,47%), frente a una filiación del patógeno responsable, en menos de la mitad de las ocasiones <sup>369</sup>. Kondziolka et al., presentó, sobre 29 casos, una eficacia completa de la técnica en 20 casos (72%), con una identificación del patógeno en 22 (75,8%) <sup>370</sup>.

Si ahora nos detenemos en nuestros resultados, actuamos sobre abscesos mediante técnicas estereotácticas en un total de 22 pacientes (5,4%), alcanzando la resolución completa mediante la aplicación de estas técnicas, una sola vez, seguidas de tratamiento antibiótico, en 21 de ellos (95,4,3%). El cultivo del material obtenido nos permitió conocer el patógeno causante, en sólo 8 ocasiones (36,3%). Esto fue debido a que, el resto de pacientes, estaban sometidos a tratamiento con antibióticos antes de la realización de la biopsia.

Bajo nuestro punto de vista, y como conclusión de este apartado, creemos que, si nos encontramos ante una lesión de probable etiología infecciosa, a juzgar por los antecedentes y clínica del paciente y los hallazgos en las pruebas de neuroimagen, la indicación quirúrgica viene fundamentalmente condicionada por las características anatómicas de la lesión. Si ésta cuenta con una localización profunda, o una ubicación próxima a los ventrículos, y presenta un tamaño que ejerza un significativo efecto de masa, aspecto que suele corresponder a un tamaño cercano a los 3 cm <sup>371</sup>, creemos que, en todos los casos, existe beneficio si se desarrolla el drenaje del contenido purulento. Este drenaje, tal y como nosotros llevamos a la práctica, debe ir acompañado de la inserción de un catéter dentro de la cavidad durante unos días, con el fin de que prevenga la recurrencia, y permita la terapia intracavitaria si se considera indicada. Creemos que esta maniobra, junto con una planificación estereotáctica adecuada, fue la responsable de la gran eficacia de esta técnica en nuestros pacientes. En cambio, los resultados muestran que la indicación de una biopsia estereotáctica de un absceso con el único objetivo de obtener una muestra que aclare su etiología microbiológica, tiene escasas posibilidades de éxito debido a que, en la inmensa mayoría de los casos, tienen prescrito un tratamiento antibiótico empírico desde su llegada al centro. Así, someter a este tipo de pacientes a los posibles riesgos derivados de un procedimiento estereotáctico con fines diagnósticos, como puede ser encontrado en algunas series <sup>370</sup>, creemos que no debe ser recomendado, en ningún caso.

## 5.4 Innovaciones de futuro y biopsia estereotáctica.

Los continuos avances en numerosas ciencias, permitirán una progresión hacia la minimización del carácter invasivo de las técnicas estereotácticas, de forma pareja al aumento de su precisión, eficacia y cantidad de información que se deduce de los fragmentos de tejido obtenido. Las posibles técnicas que están siendo estudiadas, y que podrían incorporarse como asistencia en estos tipos de cirugía, van desde el ámbito de la neuroimagen hasta el ámbito de la biología molecular e incluso la robótica.

Como ya hemos comentado en apartados previos, la sofisticación de las pruebas radiológicas, con la mejora en la calidad de las secuencias convencionales y el desarrollo de secuencias funcionales, permiten mejorar la planificación pre-quirúrgica, redundando este aspecto en un elevado rendimiento diagnóstico y una baja morbilidad del procedimiento estereotáctico. Además, los avances de la industria han permitido la introducción de la imagen en forma de TC o de RMN, intraoperatoriamente. Así, la combinación de la imagen intraoperatoria con la navegación de instrumentos, podría permitir una visualización de la diana en tiempo real disminuyendo los posibles errores en el objetivo ocasionados por el *brain shift* consecuencia de la apertura craneal o medicación intraoperatoria, especialmente si nos encontramos ante lesiones muy pequeñas, en áreas elocuentes, o muy cercanas a importantes estructuras vasculares. En este sentido, podemos encontrar diversos trabajos. Creemos que el de Lu et al., es el más relevante, por su elevado tamaño muestral. Los autores, sobre una serie de 288 casos, analizan la utilidad de la RMN intraoperatoria como método para el establecimiento del target y la trayectoria ideal, comparándolo con biopsias realizadas con una metodología sustentada en el marco, y biopsias realizadas con una metodología *Frameless*. Concluyen que las tres metodologías presentan unos rendimientos diagnósticos y complicaciones similares, aunque es el grupo de pacientes en el que las biopsias se planifican con RMN intraoperatoria, el que muestra el rendimiento diagnóstico más bajo (82,1%, frente al 89,4% del grupo del sistema *Frameless*, y el 95,8% del grupo con marco) <sup>372</sup>.

Bajo nuestro punto de vista y en el momento actual, basados en nuestra experiencia personal en el empleo de sistemas de TC intraoperatorio y, especialmente, en cirugía oncológica neuroquirúrgica con RMN intraoperatoria, creemos que estos sistemas aún deben evolucionar muy significativamente para proporcionar unos detalles anatómicos con una resolución tal, que resulten realmente válidos y útiles en el mismo espectro de localizaciones y tipos de lesiones en los que las biopsias estereotácticas con marco han mostrado una eminente eficacia y seguridad.

Otras opciones que podrían proporcionarnos una visión en tiempo real de la diana, pasarían por la ultrasonografía y la endoscopia.

En el caso de la ultrasonografía como estrategia para guiar la instauración del mejor blanco y su trayectoria en el contexto de biopsias estereotácticas, algunos estudios, como los de los investigadores Allouch et al., con una serie de 100 casos, obtuvieron unas buenas cifras en cuanto al rendimiento diagnóstico, pero con unas complicaciones hemorrágicas del procedimiento del 19% <sup>373</sup>. Bajo nuestro punto de vista, esto fue debido al hecho de que este tipo de metodología emplea también el Eco – Doppler para la localización de los vasos y el trazado de trayectorias, aspecto que podría resultar altamente inexacto y que, aún, debe ser mejorado. En la actualidad, se está ensayando sobre la posibilidad de incorporar la ultrasonografía en la propia aguja de biopsia <sup>185</sup>.

En nuestro primer Período metodológico, que recordamos, data entre los años 1982 y 1990 y fueron biopsiados 143 casos, fue empleada la impedanciometría, con los mismos objetivos que la endoscopia y la ultrasonografía. La exploración sistemática de los perfiles de resistencia tisular a lo largo de la trayectoria seleccionada, permitían la obtención de datos en tiempo real referentes

a las características de los tejidos que, más tarde, serían atravesados por la aguja de biopsia en su trayectoria, con el fin de asegurar una llegada al blanco, precisa.

En el caso de la endoscopia, la incorporación de pequeños endoscopios al instrumental estereotáctico, ya ha sido diseñado por algunos grupos, como es el caso del dispositivo de presentado por Göbel et al.<sup>374</sup>.

En el ámbito de la biología molecular se han propuesto, desde hace ya varios años, diversas opciones con el fin de que la aguja de biopsia pueda proporcionarnos, durante el tiempo real de desarrollo de la técnica, datos que puedan aproximarnos a la naturaleza de la lesión. Es el caso de prototipos como el biosensor presentado por Reisner et al., capaz de proporcionar al neurocirujano un *feedback*, durante la toma de la muestra, de sus características bioquímicas más relevantes (niveles de lactato...) <sup>375</sup>. En el mismo contexto, se sitúan las técnicas de fluorescencia intraoperatoria, diseñadas originariamente para alcanzar resecciones lo más completa posibles en los gliomas de alto grado <sup>376</sup>, y que algunos autores están empleando para asegurar la idoneidad de la muestra obtenida y, como consecuencia, el rendimiento diagnóstico de la biopsia. Como estudio representativo de esta metodología, destacamos el de Widhalm et al. que, guiados por la intensidad de la fluorescencia de las muestras obtenidas en biopsias realizadas con el sistema *Frameless*, alcanzaron un rendimiento diagnóstico del 100% en lesiones cuyo diagnóstico anatomopatológico final fue de glioma de alto grado o linfoma <sup>377</sup>. Bajo nuestro punto de vista y teniendo en cuenta, de nuevo, nuestra experiencia personal en resección tumoral guiada por 5 – ALA, las limitaciones que presenta esta metodología son, por un lado, y como ya muestra el estudio previo, el que son unas determinadas patologías intracraneales concretas las que suelen manifestar fluorescencia y, por otro, el que es necesaria una tecnología de elevado coste y un cierto entrenamiento, para la correcta interpretación de los hallazgos.

Por último, y en el ámbito de la robótica, existen trabajos desde principios de siglo, que abordan este tipo de metodología tanto a nivel de las biopsias, como de la cirugía tumoral <sup>378</sup>. Entre los primeros, Willems et al., presentaron sobre su serie de 23 pacientes, los resultados obtenidos tras la realización de biopsias estereotácticas con un sistema robotizado guiado por neuronavegación y montado sobre el microscopio quirúrgico. Tras la selección del blanco y punto de entrada por parte del neurocirujano, el robot se posicionaba automáticamente sobre la cabeza del paciente con arreglo a las coordenadas y dirigido por las marcas fiduciales, permitiendo trabajar al neurocirujano a partir de aquí. Los errores cometidos se situaron entre los 3 y los 4 mm <sup>202</sup>, por lo que, creemos, es una tecnología que aún debe ser depurada para que resulte comparable a los sistemas con marco, además de que debe ser significativamente abaratada para que se facilitara su posible generalización.

A la vista de la variabilidad de caminos por los que se trata de mejorar las biopsias estereotácticas, somos muy optimistas en cuando al avance y mejoras que, en relación a esta técnica, podremos manejar los neurocirujanos en un futuro a corto plazo.

## 5.5 Limitaciones del estudio.

La principal limitación de este trabajo, es su diseño longitudinal retrospectivo. Como consecuencia, la crítica fundamental que se deriva, es que se basa en datos del pasado cuyos valores son directamente dependientes de la información registrada en las Historias Clínicas en relación a la situación clínica del paciente, hojas quirúrgicas e informes radiológicos y anatomopatológicos. Estos documentos, a lo largo de las casi cuatro décadas de biopsias recogidas, fueron elaborados por distintos especialistas dentro de un mismo Servicio o, incluso, en diversos Centros. En nuestro trabajo, se tuvo en cuenta este hecho a la hora de diseñar la base de datos y la recogida de los valores en las distintas variables, para lograr la mayor homogeneización en el vocabulario que, aunque gobernado por las bases del lenguaje científico médico, pudo variar entre los distintos especialistas a la hora de realizar las exploraciones o descripciones. Además, debemos añadir que el número de pacientes en el que no se pudo realizar la recogida completa de todas y cada una de las variables establecidas, fue muy bajo.

Queremos finalizar nuestro trabajo mencionando que, en nuestros días, el manejo apropiado y cabal de las técnicas de biopsia estereotáctica, requiere que el neurocirujano que las realiza cuente con una serie de rasgos específicos. Por un lado, debe tener un especial interés tanto por la Neurorradiología, para tener la capacidad de seleccionar las pruebas radiológicas más útiles de acuerdo a sus objetivos, como por la Neurooncología, con vistas a contar con un nivel de conocimiento y un juicio clínico tal, que le permita relacionarse de forma adecuada con las distintas especialidades implicadas en el tratamiento de los pacientes con lesiones intracraneales, en el contexto de los Comités de Neurooncología. Por otro, debe tener una formación estereotáctica adecuada que le otorgue el completo conocimiento de los principios de la Neurocirugía Estereotáctica, la tecnología relacionada con estos procedimientos, y su variado instrumental, ya que son una planificación meticulosa y la realización cuidadosa de la técnica, las que explotarán los beneficios y minimizarán los riesgos de un arma quirúrgica extremadamente poderosa.

## **CONCLUSIONES**

## 6. CONCLUSIONES

Las conclusiones más relevantes que hemos obtenido, tras la realización de nuestro trabajo, son las siguientes:

- La combinación de modalidades de imagen que proporcionan información sobre el comportamiento metabólico de las lesiones intracraneales, espectroscopia en RMN y el PET-TC, junto con las secuencias de imagen convencionales, mejora el rendimiento diagnóstico de la biopsia estereotáctica, pero no aporta aún un diagnóstico lo suficientemente certero que evite el llevar a cabo esta técnica quirúrgica.
- Los avances tecnológicos acaecidos en las últimas décadas y su adaptación a las técnicas de biopsia estereotáctica, nos permiten contar hoy en día con instrumental más manejable, y herramientas de planificación más sencillas. Todo ello, facilita de forma manifiesta este tipo de intervención neuroquirúrgica.
- Ante la sospecha de patología intracraneal de origen neoplásico, la necesidad de una confirmación histológica previa al tratamiento de un paciente se debe individualizar en función de su expectativa de vida y los resultados de los estudios de despistaje diagnóstico.
- Si la sospecha es de patología intracraneal de origen infeccioso, el empleo de las técnicas de biopsia estereotáctica es una estrategia eficiente y beneficiosa, si su objetivo es diagnóstico/terapéutico. Pero no es una estrategia adecuada si, únicamente, se pretenden unos fines diagnósticos.
- La biopsia estereotáctica presenta un peor rendimiento diagnóstico si se realiza por neurocirujanos no expertos o sobre lesiones que asientan en estructuras profundas distintas al tronco encefálico.
- La biopsia estereotáctica presenta un peor rendimiento diagnóstico si la lesión presenta algunas características morfológicas como: grado elevado de edema circundante a la lesión, ausencia de captación de contraste o la presencia de un gran componente quístico en su estructura.
- La aparición de hemorragia sintomática, tras una biopsia estereotáctica, no está asociada a su realización en los siguientes tipos de lesiones: lesiones situadas en territorios profundos, lesiones que condicionen hipertensión intracraneal o que posean una vascularización importante, así como tampoco en lesiones que presenten un componente quístico relevante.
- En cambio, sí se observa un mayor número de hemorragias sintomáticas, si las biopsias son desarrolladas por neurocirujanos no expertos.
- Para mejorar su rendimiento diagnóstico y minimizar la aparición de complicaciones hemorrágicas intracraneales, las acciones recomendables durante la realización de la biopsia estereotáctica son. el empleo de las secuencias más idóneas de RMN para su



planificación, la anestesia local durante su realización y el estudio intraoperatorio de la muestra antes de su finalización.

- El TC de control tras la biopsia debe ser solicitado sólo si se diera una complicación durante la intervención, o el paciente mostrara un deterioro neurológico durante el postoperatorio inmediato. Por ello, es fundamental la vigilancia del paciente durante 24 horas en unidades de UCI o reanimación anestésica.

## **ANEXOS**

### Anexo I. Grandes series de biopsias estereotácticas con marco. Año 1980-1989.

<b>Autor</b>	<b>Pacientes (N)</b>	<b>Sistema Estereotáctico</b>	<b>Instrumento de biopsia</b>	<b>Tipo de Anestesia</b>	<b>Biopsia intraoperatoria</b>	<b>Biopsia no diagnóstica (N (%))</b>	<b>Morbilidad (N (%))</b>	<b>Mortalidad (N (%))</b>
Ostertag et al. (1980) 255	302	Riechert - Mundinger	---	Local	Sí Frotis de tejido	26 (8,7%)	10 (3,3%)	7 (2,3%)
Edner et al. (1981) 256	345	Leksell	Aguja de biopsia	Local	Sí Frotis de tejido	---	10 (2,9%)	3 (0,9%)
Sedan et al. (1984) 257	318	Talairach	Aguja de biopsia	General	---	27 (8,5%)	15 (4,7%)	2 (0,6%)
Mundinger et al. (1985) 379	815	Riechert - Mundinger	Pinzas de biopsia	---	Sí Frotis de tejido	---	33 (3%)	8 (0,6%)
Davis et al. (1987) 380	439	BRW	Pinzas de biopsia	---	---	---	17 (0,4%)	9 (0,2%)
Apuzzo et al. (1987) 200	500	BRW/CRW	Pinzas de biopsia	Local	Sí Frotis de tejido	22 (4,4%)	5 (1%)	1 (0,2%)
Blaauw et al. (1988) 320	243	Leksell	Aguja de biopsia	---	---	29 (11,9%)	10 (4,1%)	1 (0,4%)
Thomas et al. (1989) 381	300	BRW	Aguja de biopsia	General	Sí Frotis de tejido	21 (7,2%)	13 (4,4%)	1 (0,3%)

**Anexo I (bis). Grandes series de biopsias estereotácticas con marco. Año 1990-1999.**

<b>Autor</b>	<b>Pacientes (N)</b>	<b>Sistema Estereotáctico</b>	<b>Instrumento de biopsia</b>	<b>Tipo de Anestesia</b>	<b>Biopsia intraoperatoria</b>	<b>Biopsia no diagnóstica (N (%))</b>	<b>Morbilidad (N (%))</b>	<b>Mortalidad (N (%))</b>
Wild et al. (1990) 382	200	Leksell	Pinzas de biopsia	General	---	12 (6%)	17 (8,5%)	2 (1%)
Kelly et al. (1992) 258	547	COMPASS	Aguja de biopsia	General	---	10 (1,8%)	16 (2,9%)	2 (0,3%)
Heilbrun et al. (1993) 259	357	BRW	---	Local	---	11 (3,1%)	23 (6,4%)	6 (1,7%)
Gómez et al. (1993) 383	501	BRW-CRW- COMPASS	Aguja de biopsia	General	Sí Congelación	8 (3,7%)	23 (10,8%)	0 (0%)
Ranjan et al. (1994) 231	407	BRW	Pinzas de biopsia	---	Sí Frotis de tejido	29 (7,1%)	---	---
Bernstein et al. (1994) 260	300	BRW	Pinzas de biopsia	Ningún tipo	Sí Congelación	14 (4,7%)	14 (4,7%)	5 (1,7%)
Regis et al. (1996) 384	370	Varios centros	Varios centros	Varios centros	Varios centros	22 (6%)	6 (1,6%)	5 (1,5%)
Sawin et al. (1998) 385	225	BRW	Pinzas de biopsia	---	---	---	12 (5,3%)	1 (0,4%)

**Anexo I (bis, bis). Grandes series de biopsias estereotácticas con marco. Año 2000 - Actualidad.**

277

<b>Autor</b>	<b>Pacientes (N)</b>	<b>Sistema Estereotáctico</b>	<b>Instrumento de biopsia</b>	<b>Tipo de Anestesia</b>	<b>Biopsia intraoperatoria</b>	<b>Biopsia no diagnóstica (N (%))</b>	<b>Morbilidad (N (%))</b>	<b>Mortalidad (N (%))</b>
Field et al. (2001) 252	500	CRW	Aguja de biopsia	Local	---	28 (5,6%)	46 (9,2%)	1 (0,2%)
Kim et al. (2003) 219	300	Riechert- Mundinger	---	Local - General	Sí Congelación	25 (8,3%)	12 (3,9%)	2 (0,6%)
Grossman et al. (2005) 264	355	CRW	Aguja de biopsia	---	No	22 (6,1%)	25 (7%)	2 (0,6%)
Mc Girt et al. (2005) 262	270	Leksell	Aguja de biopsia	Local	Sí Congelación	---	36 (14%)	3 (1%)
Dammers et al. (2008) 195	227	Leksell	Aguja de biopsia	Local	Sí Congelación	23 (10,3%)	28 (12,5%)	9 (4%)
Eibach et al. (2014) 269	315	Leksell	Pinzas de biopsia	Local- General	---	---	19 (6,3%)	---
Waters et al. (2013) 386	267	Riechert- Mundinger	Pinzas de biopsia	---	No	18 (6,7%)	1 (0,5%)	0 (0%)
Livermore et al. (2014) 218	253	CRW	Aguja de biopsia	General	Sí Frotis tejido	14 (5,5%)	9 (3,7%)	5 (1,7%)
<b>Trabajo actual (2017)</b>	<b>407</b>	<b>Todd Wells CRW Leksell</b>	<b>Aguja de biopsia</b>	<b>Local- General</b>	<b>Sí Frotis tejido</b>	<b>39 (9,6%)</b>	<b>40 (9,8%)</b>	<b>4 (0,98%)</b>

## Anexo II. OMS. Clasificación de tumores del Sistema Nervioso Central <sup>310</sup>.

### - Clasificación.

#### TUMOURS OF NEUROEPITHELIAL TISSUE

##### Astrocytic tumours

Pilocytic astrocytoma	9421/1 <sup>1</sup>
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3*
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3
Diffuse astrocytoma	9400/3
Fibrillary astrocytoma	9420/3
Gemistocytic astrocytoma	9411/3
Protoplasmic astrocytoma	9410/3
Anaplastic astrocytoma	9401/3
Glioblastoma	9440/3
Giant cell glioblastoma	9441/3
Gliosarcoma	9442/3
Gliomatosis cerebri	9381/3

##### Oligodendroglial tumours

Oligodendroglioma	9450/3
Anaplastic oligodendroglioma	9451/3

##### Oligoastrocytic tumours

Oligoastrocytoma	9382/3
Anaplastic oligoastrocytoma	9382/3

##### Ependymal tumours

Subependymoma	9383/1
Myxopapillary ependymoma	9394/1
Ependymoma	9391/3
Cellular	9391/3
Papillary	9393/3
Clear cell	9391/3
Tanycytic	9391/3
Anaplastic ependymoma	9392/3

##### Choroid plexus tumours

Choroid plexus papilloma	9390/0
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1*
Choroid plexus carcinoma	9390/3

##### Other neuroepithelial tumours

Astroblastoma	9430/3
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1
Angiocentric glioma	9431/1*

#### Neuronal and mixed neuronal-glial tumours

Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Duclos)	9493/1
Desmoplastic infantile astrocytoma/ganglioglioma	9412/1
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/1
Gangliocytoma	9492/1
Ganglioglioma	9505/1
Anaplastic ganglioglioma	9505/1
Central neurocytoma	9506/1
Extraventricular neurocytoma	9506/1
Cerebellar liponeurocytoma	9506/1
Papillary glioneuronal tumour	9509/1
Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle	9509/1
Paraganglioma	8680/1

#### Tumours of the pineal region

Pineocytoma	9361/1
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/1
Pineoblastoma	9362/1
Papillary tumour of the pineal region	9395/1

#### Embryonal tumours

Medulloblastoma	9470/1
Desmoplastic/nodular medulloblastoma	9471/1
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/1
Anaplastic medulloblastoma	9474/1
Large cell medulloblastoma	9474/1
CNS primitive neuroectodermal tumour	9473/1
CNS Neuroblastoma	9500/1
CNS Ganglioneuroblastoma	9490/1
Medulloepithelioma	9501/1
Ependymblastoma	9392/1
Atypical teratoid / rhabdoid tumour	9508/1

#### TUMOURS OF CRANIAL AND PARASPINAL NERVES

Schwannoma (neurilemoma, neurinoma)	9560/1
Cellular	9560/1
Plexiform	9560/1
Melanotic	9560/1
Neurofibroma	9540/1
Plexiform	9550/1

<sup>1</sup> Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (S14A) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours and /1 for borderline or uncertain behaviour.

\* The italicised numbers are provisional codes proposed for the 4th edition of ICD-O. While they are expected to be incorporated into the next ICD-O edition, they currently remain subject to change.

Perineurioma	
Perineurioma, NOS	9571/0
Malignant perineurioma	9571/3
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)	
Epithelioid MPNST	9540/3
MPNST with mesenchymal differentiation	9540/3
Melanotic MPNST	9540/3
MPNST with glandular differentiation	9540/3

## TUMOURS OF THE MENINGES

### Tumours of meningotheial cells

Meningioma	9530/0
Meningothelial	9531/0
Fibrous (fibroblastic)	9532/0
Transitional (mixed)	9537/0
Psammomatous	9533/0
Angiomatous	9534/0
Microcystic	9530/0
Secretory	9530/0
Lymphoplasmacyte-rich	9530/0
Metaplastic	9530/0
Chordoid	9538/1
Clear cell	9538/1
Atypical	9539/1
Papillary	9538/3
Rhabdoid	9538/3
Anaplastic (malignant)	9530/3

### Mesenchymal tumours

Lipoma	8850/0
Angiolipoma	8861/0
Hibernoma	8880/0
Liposarcoma	8850/3
Solitary fibrous tumour	8815/0
Fibrosarcoma	8810/3
Malignant fibrous histiocytoma	8830/3
Leiomyoma	8890/0
Leiomyosarcoma	8890/3
Rhabdomyoma	8900/0
Rhabdomyosarcoma	8900/3
Chondroma	9220/0
Chondrosarcoma	9220/3
Osteoma	9180/0
Osteosarcoma	9180/3
Osteochondroma	9210/0
Haemangioma	9120/0
Epithelioid haemangioendothelioma	9133/1

Haemangiopericytoma	9150/1
Anaplastic haemangiopericytoma	9150/3
Angiosarcoma	9120/3
Kaposi sarcoma	9140/3
Ewing sarcoma - PNET	9364/3

### Primary melanocytic lesions

Diffuse melanocytosis	8728/0
Melanocytoma	8728/1
Malignant melanoma	8720/3
Meningeal melanomatosis	8728/3

### Other neoplasms related to the meninges

Haemangioblastoma	9161/1
-------------------	--------

## LYMPHOMAS AND HAEMATOPOIETIC NEOPLASMS

Malignant lymphomas	9590/3
Plasmacytoma	9731/3
Granulocytic sarcoma	9930/3

## GERM CELL TUMOURS

Germinoma	9064/3
Embryonal carcinoma	9070/3
Yolk sac tumour	9071/3
Choriocarcinoma	9100/3
Teratoma	9080/1
Mature	9080/0
Immature	9080/3
Teratoma with malignant transformation	9084/3
Mixed germ cell tumour	9085/3

## TUMOURS OF THE SELLAR REGION

Craniopharyngioma	9350/1
Adamantinomatous	9351/1
Papillary	9352/1
Granular cell tumour	9582/0
Pituicytoma	9432/1*
Spindle cell oncocyoma of the adenohypophysis	8291/0*

## METASTATIC TUMOURS

- Gradación.

	I	II	III	IV
<b>Astrocytic tumours</b>				
Subependymal giant cell astrocytoma	•			
Pilocytic astrocytoma	•			
Piloxyoid astrocytoma		•		
Diffuse astrocytoma		•		
Pleomorphic xanthoastrocytoma		•		
Anaplastic astrocytoma			•	
Glioblastoma				•
Giant cell glioblastoma				•
Gliosarcoma				•
<b>Oligodendroglial tumours</b>				
Oligodendroglioma		•		
Anaplastic oligodendroglioma			•	
<b>Oligoastrocytic tumours</b>				
Oligoastrocytoma		•		
Anaplastic oligoastrocytoma			•	
<b>Ependymal tumours</b>				
Subependymoma	•			
Myxopapillary ependymoma	•			
Ependymoma		•		
Anaplastic ependymoma			•	
<b>Choroid plexus tumours</b>				
Choroid plexus papilloma	•			
Atypical choroid plexus papilloma		•		
Choroid plexus carcinoma			•	
<b>Other neuroepithelial tumours</b>				
Angiocentric glioma	•			
Chordoid glioma of the third ventricle		•		
<b>Neuronal and mixed neuronal-glial tumours</b>				
Gangliocytoma	•			
Ganglioglioma	•			
Anaplastic ganglioglioma			•	
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	•			
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	•			
<b>Central neurocytoma</b>				
Central neurocytoma		•		
<b>Extraventricular neurocytoma</b>				
Extraventricular neurocytoma		•		
<b>Cerebellar liponeurocytoma</b>				
Cerebellar liponeurocytoma		•		
<b>Paraganglioma of the spinal cord</b>				
Paraganglioma of the spinal cord	•			
<b>Papillary glioneuronal tumour</b>				
Papillary glioneuronal tumour	•			
<b>Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle</b>				
Rosette-forming glioneuronal tumour of the fourth ventricle	•			
<b>Pineal tumours</b>				
Pineocytoma	•			
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation		•	•	
Pineoblastoma				•
Papillary tumour of the pineal region		•	•	
<b>Embryonal tumours</b>				
Medulloblastoma				•
CNS primitive neuroectodermal tumour (PNET)				•
Atypical teratoid / rhabdoid tumour				•
<b>Tumours of the cranial and paraspinal nerves</b>				
Schwannoma	•			
Neurofibroma	•			
Perineurioma	•	•	•	
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)		•	•	•
<b>Meningeal tumours</b>				
Meningioma	•			
Atypical meningioma		•		
Anaplastic / malignant meningioma			•	
Haemangiopericytoma		•		
Anaplastic haemangiopericytoma			•	
Haemangioblastoma	•			
<b>Tumours of the sellar region</b>				
Craniopharyngioma	•			
Granular cell tumour of the neurohypophysis	•			
Pituitaryoma	•			
Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis	•			



## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Rahman M, Murad G, Mocco J. Early history of the stereotactic apparatus in neurosurgery. *Neurosurg Focus*. 2009;27(3): E12.
- (2) Horsley V, Clarke RH. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. *Brain*. 1908; 31:45-124.
- (3) Gildenberg PL. Stereotactic Surgery: Present and Past. In: Heilbrun MP, ed. Stereotactic Neurosurgery. Baltimore: Williams and Wilkins;1988.
- (4) Dittmar C. Ueber die Lage des sogenannten Gefäßzentrums in der Medulla oblongata. *Ber Sachs Ges Wiss Leipzig (Math Phys)*. 1873; 25: 449-69.
- (5) Zernov DN. Encephalometer. Device for estimation of parts of brain in human (Russian). *Proc Soc Physicomed (Moscow Univ)*. 1889;2:70-80.
- (6) Altukhov NV. Encephalometric investigations of the brain relative to the sex, age and skull indexes. Moscow; 1891
- (7) García de Sola R, García Navarrete E. *Neurocirugía Funcional y estereotáctica*. España: Viguera; 2011.
- (8) Descartes R. *Discours de la méthode pour bien conduire sa raison et chercher la vérité dans les sciences*. Leyden, Holland: Maire; 1637.
- (9) Horsley V, Clarke RH. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. *Brain*. 1908; 31: 45-124.
- (10) Keller T. Historical perspective: Victor Horsley's surgery for cervical caries and fracture -the centennial anniversary. *Spine*. 1996; 21: 398-401.
- (11) Lyons JB. Sir Victor Horsley. *Med His*. 1967; 11: 361-373.
- (12) Northfield DW. Sir Victor Horsley: His contributions to neurological surgery. *Surg Neurol*. 1973; 1: 131-134.
- (13) Taylor DC. One hundred years of epilepsy surgery: Sir Victor's Horsley contributions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986; 49: 485-488.
- (14) Horwitz NH. Library: Historical perspective. *Neurosurgery*. 1995; 36: 428-430.
- (15) Fulton JF. *Harvey Cushing*. Springfield, Charles C Thomas; 1946.
- (16) Clarke RH, Horsley VA. On a method of investigating the deep ganglia and tracts of the central nervous system (cerebellum). *Br Med J*. 1906; 2: 1799-1800.
- (17) Paget S. *Sir Victor Horsley: A study of his life and work*. New York: Harcourt, Brace and Howe; 1920.
- (18) Jefferson G. Sir Victor Horsley 1857 – 1916. *Br Med J*. 1957;1: 903 -910.

- (19) Hanigan WC. Obstinate valour: The military service and death of Sir Victor Horsley. *Br J Neurosurg.*1994; 8: 279-288.
- (20) Mc Nalty A. Sir Victor Horsley: His life and work. *Br Med J.* 1957; 1: 910-916.
- (21) Robert Henry Clarke, MA, MB. Obituary. *Br Med J.* 1926; 2 (3421): 229.
- (22) Pereira EA, Green AL, Nandi D, Aziz TZ. Stereotactic Neurosurgery in the United Kingdom: the Hundred years from Horsley to Hariz. *Neurosurgery* 2008; 63: 594-607.
- (23) Clarke RH, Henderson EE. Atlas of photographs of sections of the frozen cranium and brain of the cat. *Journal für Psvchologie und Neurologie.*1911;18:391-409.
- (24) Clarke RH, Henderson EE. Atlas of photographs of sections of the frozen cranium and brain of the cat. *Journal für Psvchologie und Neurologie.*1914;21:273-277.
- (25) Clarke RH, Horsley V. On a method of investigating the deep ganglia and tracts of the central nervous system (cerebellum). *Br Med.J* 1906;1799-1800.
- (26) Kelly P. Stereotactic surgery: what is past is prologue?. *Neurosurgery* 2000;46(1):16-27.
- (27) Sachs E. Victor Horsley. *J. Neurosurg.*1958; 15: 240-244.
- (28) Schurr PH, Merrington WR. The Horsley-Clarke stereotaxic apparatus. *Br J. Surg.*1978;65:33-36.
- (29) Compston A. The structure and functions of the cerebellum examined by a new method. By Sir Victor Horsley, FRS, FRCS and R.H. Clarke, MA, MB. *Brain* 1908: 31; 45–124. *Brain.* 2007; 130(6):1449-1452.
- (30) Saunders WB. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary.* Philadelphia; 1994: 1300.
- (31) Gildenberg PL, Krauss JK. *History of stereotactic surgery.* In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, ed. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery.* New York: McGraw Hill, inc; 2009.
- (32) Hankinson J, Amador LV. Stereotaxic Neurosurgery. *Postgrad Med J.*1956; 32: 28-39.
- (33) Davis RA. Victorian physician-scholar and pioneer physiologist. *Surg Gynecol Obstet.*1964; 119; 1333-1340.
- (34) Clarke RH, Henderson EE. Atlas of photographs of sections of the frozen cranium and brain of the cat (*Felis Domesticd*). *J Psychol Neurol.*1912; 18: 391-409.
- (35) Clarke RH. *Investigation of the Central Nervous System. Part I. Methods and instruments, by R.H. Clarke. Part II. Atlas of photographs of the frontal sections of the cranium and brain of the Rhesus Monkey (Macacus Rhesus), by R.H. Clarke and E.E. Henderson.* Baltimore: Johns Hopkins Press; 1920.
- (36) Sachs E. On the structure and functional relations of the optic thalamus. *Brain.*1909;32;95-186.
- (37) Wilson SAK. An experimental research into the anatomy and physiology of the corpus striatum. *Brain.*1914;36:427-492.
- (38) Barrington FJ. The effects of lesions of the hind- and mid-brain on micturition in the cat. *Quart J Exp Med.*1925;15:81-102.

- (39) Sachs E, Fincher EF. Anatomical and physiological observations on lesions in the cerebellar nuclei in Macacus Rhesus (preliminary report). *Brain*.1926;50:350-356.
- (40) Fodstad H, Hariz M, Ljunggren B. History of Clarke's stereotactic instrument. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1991; 57:130-140.
- (41) D'Alembert. *Discours Préliminaire de l'Encyclopédie*. Madrid: Orbis; 1984.
- (42) Bell E. *Les grands mathématiciens*. París: Payot; 1950.
- (43) Boyer CB. Fermat and Descartes. *Scripta Mathematica*.1955; (20): 189-217.
- (44) Sirven J. *Les années d'apprentissage de Descartes*. París: Albi; 1928.
- (45) Descartes R. *The Geometry*. New York: Dover; 1954.
- (46) Descartes R. *Discurso del método*. Madrid: Editorial Alhambra; 1987.
- (47) Chica A. *Descartes, Geometría y Método*. Madrid: Nivola; 2001.
- (48) Vuillemin J. *Mathématiques et métaphysique chez Descartes*. Paris: PUF; 1987.
- (49) Pappus de Alejandría. *Mathematicae Collectiones*. Traducido al latín por Federico Commandino. Venecia; 1589.
- (50) Boyer CB. Analytic Geometry in the alexandrian age. *Scripta Mathematica*. 1954; 20: 30-36.
- (51) Roberts DW. *The mathematics of cartesian coordinates*. In: Gildenberg PL, Tasker R, ed. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw- Hill; 1998; 21-28.
- (52) L'Hôpital GF. *L'Analyse des Infiniment Petits pour l'Intelligence des Lignes Courbes*. Paris;1696.
- (53) Descartes R. *Reglas para la dirección del espíritu*. Madrid: Alianza Editorial; 1989.
- (54) Boyer CB. Early contributions to Analytic Geometry. *Scripta Mathematica*.1953;19: 97-108.
- (55) Coolidge JL. The Origin of Analytic Geometry. *Osiris*. 1936; 1: 231-250.
- (56) Molland G. Shifting the foundations: Descartes transformation of ancient geometry. *Historia Mathematica*. 1976; 3: 21-49.
- (57) Rouse Ball WW. *A Short Account of the History of Mathematics*. London, New York: Macmillan; 1908.
- (58) Jensen RL Stone JL, Hayne R: Use of the Horsley-Clarke stereotactic frame in humans. *Stereotact Funct Neurosurg* 1995; 65: 194- 197.
- (59) Gildenberg PL. The history of stereotactic neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 1990; 1:765-780.
- (60) Spiegel EA. *Guided Brain Operations: Methodological and Clinical Developments in Stereotactic Surgery, Contributions to the Physiology of Subcortical Structures*. New York: John Wiley & Sons; 1983.
- (61) Gildenberg PL. Spiegel and Wycis. The Early Years. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001; 77: 11-16.

- (62) Gildenberg PL. A Tribute to Ernest A. Spiegel. *Confinia Neurol* 1975; 37: 317–328.
- (63) Meagher, RJ. The History of Neurosurgery at Temple University. *Neurosurg* 2004; 55(3): 688-697.
- (64) Nashold BS. *Obituary. Henry Wycis 1911–1972. Confinia Neurol* 1972; 34: 362.
- (65) Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ: Stereotaxic apparatus for human brain. *Science*. 1947;106: 349-350.
- (66) Freeman W, Watts JW. *Psychosurgery: Intelligence, Emotional and Social behavior following prefrontal lobotomy for mental disorders*. Springfield Ill: Thomas; 1942.
- (67) Gildenberg PL. *The History of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. In: Gildenberg PL, Tasker R, ed. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw- Hill; 1998; 5-21.
- (68) Spiegel EA, Wycis HT, Baird HW III. Long range effects os electropallido-ansotomy in extrapyramidal and convulsive disorders. *Neurology* 1958; 8: 734-740.
- (69) Riechert T, Mundinger F. Indications, technique and results of the estereotactic operations upon the hypophysis using radio-isotopes. *J Nerv Ment Dis* 1960; 13: 1-9.
- (70) Leksell L. A estereotaxic apparatus for intracerebral surgery. *Acta Chir Scan* 1949; 99: 229-233.
- (71) Hecaen H, Talairach T, David M, Dell MB. Memories origineux: Coagulations limitees du thalamus dans les algies du síndrome thalamique. *Rev Neurol (Paris)* 1949; 81: 917-931.
- (72) Riechert T, Wolff M. Über ein neues Zielgeraet zur intrakraniellen elektrischen Abteilung und Ausschaltung. *Arch Psychiatr Z Neurol* 1951; 186: 225-230.
- (73) Bailey P, Stein SN: A stereotaxic apparatus for use on the human brain. *AMA scientific exhibit*. 1951. Atlantic City.
- (74) Narabayashi H. Stereotaxic instrument for operation on the human basal ganglia. *Psychiatr Neurol Jpn* 1952; 54: 669- 671.9
- (75) Spiegel EA. *History of human stereotaxy (stereoencephalotomy)*. In: Shaltenbrand G, Walker AE, ed. *Stereotaxy of the Human Brain: Anatomical, Physiological and Clinica Applications*. New York: Georg Thieme; 1982; 3-10.
- (76) Colera J, Oliveira MJ. *Matemáticas II*. Madrid: Anaya, 2009.
- (77) Korn GA, Korn TM. *Mathematical Handbook for Scientists and Engineers*. New York: McGraw-Hill; 1961; 55–79
- (78) Arfken G. *Coordinate System*. In: *Mathematical methods for physicist, er ed*. Orlando: Academic Press;1985;85-117.
- (79) Wodds F. *Higher Geometry: An introduction to advanced methods in analytic geometry*. New York: Dover;1961;1.
- (80) Arfken G. *Special coordinate systems- Rectangular Cartesian Coordenates*. In: Arfken & Weber. *Mathematical Methods for Physicists*. California: Elsevier Academic Press, 2005;114.

- (81) Moon P, Spencer DE. *Rectangular coordinates (x, y, z)*. In: Moon P, Spencer DE. *Field Theory Handbook, Including Coordinate Systems, Differential Equations, and Their Solutions* (corrected 2nd, 3rd print ed.). New York: Springer-Verlag; 1988; 9–11
- (82) Morse PM, Feshbach H. *Methods of Theoretical Physics, Part I*. New York: McGraw-Hill; 1953.
- (83) Salas S, Hille E, Etgen G. *Calculus, One and several variables*. New York: John Wiley and Sons; 1999.
- (84) Newton I. *Método de las fluxiones*. México: Universidad Autónoma de México; 2001.
- (85) Eargle, John. *Handbook of Recording Engineering (Fourth Edition)*. U.S: Springer; 2005
- (86) Gildenberg PL. *General concepts of stereotactic surgery*. In: Lunsford LD, ed. *Modern Stereotactic neurosurgery*. Boston: Martinus Nijhoff; 1988: 3-12.
- (87) Gildenberg PL. *Principles of stereotaxis and instruments*. In: De Salles AAF, Goetsch SJ, ed. *Stereotactic surgery and radiosurgery*. Madison, WI: Medical Physics; 1993: 17-28.
- (88) Spiegel EA, Wycis HT, Goode R. Studies in esteroencephalotomy V. A universal esteroencephalotome (Model V) for use in man and experimental animals. *J Neurosurg*. 1956; 13: 305-309. r
- (89) Pecker J. Jean Tailarach. *Surg Neurol*. 1980; 14: 241-242.
- (90) Kelly PJ. *Tumor Stereotaxis*. Philadelphia: Saunders; 1991.
- (91) Uchimura Y, Narabayashi H. Stereotaxic instrument for operation on the basal ganglio. *Psychiat Neurol Jpn*. 1951; 52: 265-270.
- (92) Gillingham FJ. Small localised lesion of the internal capsule in the treatment of dyskinesias. *Confin Neurol*. 1962; 22: 385 - 392.
- (93) Guiot G. Le traitements des síndromes parkinsoniens par la destruction du pallidum interne. *Neurochirurgia*. 1958; 1: 94-98.
- (94) Turner JW, Shaw A. A versatile stereotaxic system based on cylindrical co-ordinates and using absolute measurements. *Acta Neurochir Supple(Wien)*. 1974; 21: 211-220.
- (95) Hayne R, Meyers R. An improved model of a human stereotaxic instrument. *J Neurosurg*. 1983; 7: 463-466.
- (96) Austin G, Lee A. A plastic ball and socket type of stereotaxic director. *J Neurosurg*. 1958; 15: 264-268.
- (97) Cooper IS. Chemopallidectomy: An investigate technique in geriatric parkinsonians. *Science*. 1955; 121: 217-218.
- (98) Mc Caul IR. A method for the localization and production of discrete destructive lesions in brain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1959; 22: 109-112.
- (99) Rand RW. A stereotaxic instrument for pallidothalamectomy in Parkinson's disease. *J Neurosurg*. 1989; 18: 258-260.
- (100) Kandel EI. New stereotactic apparatus and cryogenic device for stereotactic surgery. *Confin Neurol*. 1975; 37: 128-132.

- (101) Leksell L. A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery. *Acta Chir Scan*. 1949; 99:229-233.
- (102) Todd EM. *Todd-Wells Manual for stereotactic procedures*. Randolph, MA: Codman and Shurtleff; 1967.
- (103) Riechert T, Munding F. Beschreibung and anwendung eines zielgerates für stereotaktische hirnoperationen (II. Model). *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1955; 3: 308-337.
- (104) Riechert T. Development of human stereotactic surgery. *Confin Neurol*. 1975; 37: 399-409.
- (105) VanBuren JM. A stereotaxic instrument for man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1965; 19: 398-403.
- (106) Hitchcock E. An apparatus for stereotactic spinal surgery. *Lancet*. 1969; 1: 705-706.
- (107) Nashold BS, Slaughter DG Jr, Harrison J. A stereotaxic approach and evaluation of the cerebellar nuclei of man. *Confin Neurol*. 1969; 31: 56.
- (108) Laitinen L. A new stereoencephalotome. *Zentralbl Neurochir*. 1971; 32: 67-73.
- (109) Gouda KI, Gibson RM. New frame for stereotaxic surgery. *J Neurosurg*. 1980; 53:256-259.
- (110) Patil AA. Computed tomography-oriented stereotactic system. *Neurosurgery*. 1982; 10: 370-374.
- (111) Shelden CH, Jacques S, Mc Cann G. The Shelden CT-based microneurosurgical stereotactic system: Its application to CNS pathology. *Appl Neurophysiol*. 1982; 45:341-346.
- (112) Olivier A, Bertrand G: a new head clamp for stereotactic and intracranial procedures (technical note). *Appl Neurophysiol* 1983; 46: 272-275.
- (113) Martinez R, Vaquero J. Estereotaxia en tumores cerebrales. Madrid: A. Madrid Vicente, ediciones; 1993.
- (114) Apuzzo MLJ, Fredericks CA. *The Brown - Roberts - Wells system*. In: Lunsford LD, ed. *Modern Stereotactic Neurosurgery*. Boston: Martinus Nijhoff; 1988: 63-77.
- (115) Hooversonfuneralhomes.com. Obituary for Trent H. Wells, Jr. Recuperado de: <http://www.hooversonfuneralhomes.com/fh/obituaries/obituary>; 2008.
- (116) Rand RW: A stereotactic instrument for pallidothalamectomy. *J Neurosurg*. 1961; 18:258-260.
- (117) Todd EM. *Stereotaxy. Procedural Aspects*. Sout Gate: Trentwells; 1972.
- (118) Arle J. *Development of a classic: The Todd-Wells apparatus, the BRW, and the CRW stereotactic frames*. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR. (Eds.). *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw Hill, inc; 2009; 453-467.
- (119) Wells TH, Todd EM. The Todd-Wells apparatus. In: Gildenberg PL, Tasker R, ed. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw- Hill; 1998; 95-99.
- (120) Todd EM, Shelden CH, Pudenz RH, Crue BL. Surgical management of dyskinesia. *Am J Surg*. 1961; 102: 265.

- (121) Todd EM. *Manual of stereotaxic procedures*. South Gate: Mechanical Developments Co (privately published); 1967.
- (122) Todd EM, Crue BL. An image enlargement scale for stereotaxic surgery. *Am J Roentgenol Radiat Ther Nucl Med*. 1969; 105:270.
- (123) Roberts TS. The BRW/CRW stereotactic apparatus. In: Gildenberg PL, Tasker R, ed. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw- Hill; 1998; 65-71.
- (124) Cosman. Radiofrequency Pain management & Neurosurgery. Eric R. Cosman Sr, PhD. Recuperado de: <http://www.cosmanmedical.com/about-us/bios/eric-r-cosman-sr-phd/>; 2016.
- (125) Cosman E. *Development and technical features of the Cosman- Roberts- Wells (CRW) stereotactic system*. In: Pell F. Thomas DGT, ed. *Handbook of Stereotaxy using the CRW apparatus*. Baltimore: William & Wilkins; 1994; 1-52.
- (126) Integra Neurosciences ®. *CRW Precision™ Arc. Stereotactic System*. Plainsboro, USA; 2009.
- (127) Brown RA, Roberts TS, Osborn AG. Stereotaxic frame and computer software for CT-directed neurosurgical localization. *Invest Radiol*. 1980; 15: 308-312.
- (128) Leksell L. A stereotaxic apparatus for intracerebral surgery. *Acta Chir Scand* 1949; 229-233.
- (129) Elekta ®. *Leksell stereotactic system. Overview*. Suecia, Europa; 2012.
- (130) Leksell L, Jernberg B. Stereotaxis and tomography: a technical note. *Acta Neurochir (Wien)* 1980; 52: 1-7.
- (131) Leksell L, Leksell D, Schwebel J. Stereotaxis and nuclear magnetic resonance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 14-18.
- (132) Röntgen WC. *Über eine neue Art von Strahlen. Vorläufige Mitteilung*. En: Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik.-medic. Würzburg. Stahel; 1895; 137–147.
- (133) Poludniowski, Gavin G. Calculation of x-ray spectra emerging from an x-ray tube. Part II. X-ray production and filtration in x-ray targets». *Med Phys*. 2007; 34 (6): 2175-2186.
- (134) Khan, FM. *The Physics of Radiation Therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- (135) Galle P, Paulin R. *Biofísica: radiología y radiopatología*. España: Masson; 2003.
- (136) Izquierdo, F. *Geometría descriptiva I: Sistemas y perspectivas*. España: F. Izquierdo Asensi; 2008.
- (137) Graham D, Cloke P, Vosper M. *Principios y aplicaciones de física radiológica*. Madrid: Elsevier; 2011.
- (138) Kelly PJ. *Principles of stereotactic surgery*. In: Youmans JR (ed). *Neurological surgery*. Philadelphia: Saunders; 1990
- (139) Hounsfield GN, Ambrose J, Perry J, et al. Computerized transverse axial scanning. *Br J Radiol*. 2016; 46: 1016 – 1051.



- (140) Cabrero FJ. *Imagen radiológica: Principios físicos e instrumentación*. España: Masson; 2004
- (141) Goers S, Kelly PJ, Kall B, Alker GJ. A computed tomographic stereotactic adaptation system. *Neurosurgery*. 1982; 10: 375-379.
- (142) Nashold BS Jr. Stereotactic neurosurgery. The present and the future. *Am Surg*. 1970; 36: 85-93.
- (143) Hariz M. CT scanning in stereotactic neurosurgery. In: Gildenberg PL, Tasker R, ed. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw- Hill; 1998; 265-70.
- (144) Leksell L, Leksell D, Schwebel J. Stereotaxis and nuclear magnetic resonance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985; 48:14-18.
- (145) Bitar R, Tadros S, Sarrazin J. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics*. 2006; 26: 513-537.
- (146) Partain CL, Price RR, Patton JA. Nuclear magnetic resonance imaging. *Radiographics*. 1984; 4: 5-25.
- (147) Harris RK. *Nuclear magnetic resonance spectroscopy: a physicochemical view*. Marshfield: Pitman. 1983.
- (148) Scott W. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. New York: Raven press; 1991.
- (149) Kumar A, Welti D, Erns RR. NMR Fourier Zeugmatography. *J Magn Reson*. 1975; 18: 69-83.
- (150) Jacobs M, Ibrahim T, Overwerkerk R. MR imaging: Brief overview and emerging applications. *Radiographics*. 2007; 27:1213-1229.
- (151) Pooley RA. Fundamental physics of MR imaging. *Radiographics*. 2005; 25:1087-1099.
- (152) Tanenbaum L, Vu T. Mind over matter. Susceptibility enhanced imaging of brain vasculature with SWAN. Recuperado de: <http://www3.gehealthcare.es/>; 2008.
- (153) Contreras OA. Secuencias funcionales en resonancia magnética (difusión, DTI, espectroscopia). *Arch Neurocién (Mex)*. 2009; 1: 58-68.
- (154) Fayed N, Castillo J, Medrano J. Perfusión por resonancia magnética: bases físicas y aplicación clínica. *Rev Neurol*. 2010; 50 (1): 23-32.
- (155) Shellock FG, Morisoli S, Kanal E. MR procedures and biomedical implants, material and devices: 1993 update. *Radiology*. 1993; 189: 587-599.
- (156) Kim JK, Kucharczyk W, Henkelman RM. Cavernous hemangiomas: Dipolar susceptibility artifacts at MR imaging. *Radiology*. 1993; 187: 735-741.
- (157) Hardy PA, Kucharczyk W, Henkelman RM. Cause of signal loss in MR images of old hemorrhagic lesions. *Radiology*. 1990; 174: 549-555.
- (158) Armstrong P, Keevil SF. Magnetic resonance imaging: 1 Basic principles of image production. *Br Med J*. 1991; 303: 35-40.
- (159) Mayo J, Mc Veigh ER, Hoffman N, et al. Disappearing iliac vessels: an MR phase cancellations phenomenon. *Radiology*. 1987; 164: 555-557.

- (160) Fujita N, Harada K, Hirabuki N, et al. Asymmetric appearance of intracranial vessels on routine spin-echo MR images: a pulse sequence dependent phenomenon. *Am J Neuroradiol.* 1992; 13: 1153-1159.
- (161) Kelly PJ, Kall BA, Goers SJ. Transposition of volumetric information derived from computed tomography scanning into stereotactic space. *Surg Neurol.* 1984; 21: 465-471.
- (162) Fraser JF, Schwartz TH, Kaplitt MG. *Brainlab image guided system.* In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, eds. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery.* New York: McGraw Hill; 2009; 567-581.
- (163) Schlaier JR, Warnat J, Dorenbeck U, Proescholdt M, Schebesch KM, Brawanski A. Image fusion of MR images and real-time ultrasonography: evaluation of fusion accuracy combining two commercial instruments, a neuronavigation system and an ultrasound system. *Acta Neurochir (Wien).* 2004; 146 (3): 271-276.
- (164) Broggi G, Franzini A, Levi D. *Computer graphic use of CT scanning.* In: Gildenberg PL, Tasker R, ed. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery.* New York: McGraw- Hill; 1998; 311-313.
- (165) Ledoux RJ. The generation of and use of three-dimensional images. In: Gildenberg PL, Tasker R, ed. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery.* New York: McGraw- Hill; 1998; 315-321.
- (166) Galloway RL Jr. *Orientation and registration of three dimensional images.* In: Gildenberg PL, Tasker R, ed. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery.* New York: McGraw-Hill; 1998; 331-336.
- (167) Bucholz R, Sturm C, Hogan E. *The use of three-dimensional images in stereotactic neurosurgery.* In: Gildenberg PL, Tasker R, ed. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery.* New York: McGraw- Hill; 1998; 337-349.
- (168) Bucholz R, McDurmont L. *The history, current status and future of the StealthStation Treatment Guidance System.* In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, eds. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery.* New York: McGraw Hill; 2009; 543-565.
- (169) Black PM, Loeffler JS. *Cancer of the nervous system.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- (170) Housepian EM, Pool JL. The accuracy of human encephalotomies judged by histological confirmation of roentgenographic localization. *J Nerv Ment Dis.* 1960; 130: 520- 525.
- (171) Conway LW. Stereotaxic diagnosis and treatment of intracranial tumors including an initial experience with craniotomy for pinealomas. *J Neurosurg.* 1973; 38: 453-460.
- (172) Apuzzo ML, Sabshin JK. Computed tomographic guidance stereotaxis in the management of intracranial mass lesions. *Neurosurgery.* 1983; 12: 277-285.
- (173) Bernstein M, Barrent AG. Complications of CT-guided stereotactic biopsy of intra-axial brain lesions. *Neurosurgery.* 1983; 81: 165-168.
- (174) Heibrun MP. *Biopsy techniques using Brown-Roberts-Wells (BRW) stereotactic guidance system.* In: Lunsford LD, ed. *Stereotactic Neurosurgery.* Boston: Martinus Nijhoff; 1998: 137-144.

- (175) Sedan R, Peragut JC, Vallicioni P. *Presentation d'un appareillage original pour biopsie cerebrale et tumorale en conditions stereotasiques*. Communication a la Societe de Neurochirurgie Francaise; 1975.
- (176) Baklund EO. A new instrument for stereotaxic brain tumour biopsy. *Acta Chir. Scand*. 1971; 137: 825-827.
- (177) Pluchino F, Broggi G. *Advanced Technology in neurosurgery*. Berlin: Springer- Verlag. Berlin; 1988.
- (178) Chandrasoma PT, Apuzzo MLJ. *Stereotactic brain biopsy*. New York: Igaku-Shoin, 1989.
- (179) Roberts DW, Strohbehn JW, Hatch JF et al. A frameless stereotaxic integration of computerized tomographic imaging and the operating microscope. *J Neurosurg*. 1986; 65: 545.
- (180) Kosugi Y, Watanabe E, Goto J et al. An articulated neurosurgical navigation system using MRI and CT images. *IEEE Trans on BME*. 1988; 35: 147.
- (181) Woodworth G, McGirt MJ, Samdani A, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD. Accuracy of frameless and frame based image-guided stereotactic brain biopsy and open resection specimen. *Neurol Res*. 2005; 27: 358 - 362.
- (182) Galloway RL. *Frameless Stereotactic systems*. In: Gildenberg PL, Tasker R, ed. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw- Hill; 1998; 265-70.
- (183) Barnett G, Kormos D, Steiner C, Weisenberger J. Intraoperative localization using an armless frameless stereotactic wand: Technical note. *J Neurosurg*. 1993; 78: 510.
- (184) Kato A, Yoshimine T, Hayakawa T et al. A frameless armless navigational system for computer-assisted neurosurgery. Technical note. *J Neurosurg*. 1991; 74: 845.
- (185) Elder JB, Amar AP, Apuzzo MLJ. *Stereotactic and image-guided biopsy*. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, eds. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw Hill; 2009; 646-662.
- (186) Watanabe E, Watanabe T, Manaka S, Mayanagi Y, Takakura K. Three-dimensional digitizer (neuronavigator): new equipment for computed tomography-guided stereotaxic surgery. *Surg Neurol*. 1987;27(6):543-7.
- (187) Walton L, Hampshire A, Forster DM, Kemeny AA. A phantom study to assess the accuracy of stereotactic localization, using T1-weighted magnetic resonance imaging with the Leksell stereotactic system. *Neurosurgery*. 1996 Jan;38(1):170-6; discussion 176-8.
- (188) Maciunas RJ, Galloway RL Jr, Latimer JW. The application accuracy of stereotactic frames. *Neurosurgery*. 1994; 35(4):682-94; discussion 694-5.
- (189) Starr PA, Christine CW, Theodosopoulos PV, Lindsey N, Byrd D, Mosley A, Marks WJ Jr. Implantation of deep brain stimulators into the subthalamic nucleus: technical approach and magnetic resonance imaging-verified lead locations. *J Neurosurg*. 2002;97(2):370-87.
- (190) Dorward NL, Alberti O, Palmer JD, Kitchen ND, Thomas DG. Accuracy of true frameless stereotaxy: in vivo measurement and laboratory phantom studies. Technical note. *J Neurosurg*. 1999;90(1):160-8.
- (191) Mascott CR, Sol JC, Bousquet P, Lagarrigue J, Lazorthes Y, Lauwers-Cances V. Quantification of true in vivo (application) accuracy in cranial image-guided surgery: influence of

mode of patient registration. *Neurosurgery*. 2006;59(1 Suppl 1): ONS146-56; discussion ONS146-56.

(192) Helm PA, Eckel TS. Accuracy of registration methods in frameless stereotaxis. *Comput Aided Surg*. 1998;3(2):51-6.

(194) Chandrasoma PT, Smith MM, Apuzzo ML. Stereotactic biopsy in the diagnosis of brain masses: comparison of results of biopsy and resected surgical specimen. *Neurosurgery*. 1989;24(2):160-5.

(193) Woodworth GF, McGirt MJ, Samdani A, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD. Frameless image-guided stereotactic brain biopsy procedure: diagnostic yield, surgical morbidity, and comparison with the frame-based technique. *J Neurosurg*. 2006;104(2):233-7.

(195) Dammers R, Haitsma IK, Schouten JW, Kros JM, Avezaat CJ, Vincent AJ. Safety and efficacy of frameless and frame-based intracranial biopsy techniques. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(1):23-9.

(196) Dorward NL, Paleologos TS, Alberti O, Thomas DG. The advantages of frameless stereotactic biopsy over frame-based biopsy. *Br J Neurosurg*. 2002;16(2):110-8.

(197) Grunert P, Espinosa J, Busert C, Günthner M, Filippi R, Farag S, Hopf N. Stereotactic biopsies guided by an optical navigation system: technique and clinical experience. *Minim Invasive Neurosurg*. 2002;45(1):11-5.

(198) Barnett GH, Miller DW, Weisenberger J. Frameless stereotaxy with scalp-applied fiducial markers for brain biopsy procedures: experience in 218 cases. *J Neurosurg*. 1999;91(4):569-76.

(199) Khatab S, Spliet W, Woerdeman PA. Frameless image-guided stereotactic brain biopsies: emphasis on diagnostic yield. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014; 156(8):1441-50.

(200) Apuzzo MLJ, Chandrasoma PT, Cohen D, et al. Computed imaging stereotaxy: Experience and perspective related to 500 procedures applied to brain masses. *Neurosurgery*. 1987; 20: 930-937.

(201) Hall WA. The safety and efficacy of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Cancer* 1998; 82: 1749-55.

(202) Willems PW, Noordmans HJ, Ramos LM, Taphoorn MJ, Berkelbach van der Sprenkel JW, Viergever MA, Tulleken CA. Clinical evaluation of stereotactic brain biopsies with an MKM-mounted instrument holder. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;145(10):889-97; discussion 897.

(203) Air EL, Leach JL, Warnick RE, McPherson CM. Comparing the risks of frameless stereotactic biopsy in eloquent and noneloquent regions of the brain: a retrospective review of 284 cases. *J Neurosurg*. 2009;111(4):820-4.

(204) Shooman D1, Belli A, Grundy PL. Image-guided frameless stereotactic biopsy without intraoperative neuropathological examination. *J Neurosurg*. 2010;113(2):170-8.

(205) Dammers R, Schouten JW, Haitsma IK, Vincent AJ, Kros JM, Dirven CM. Towards improving the safety and diagnostic yield of stereotactic biopsy in a single centre. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010; 152(11): 1915-21.

- (206) Frati A, Pichierri A, Bastianello S, Raco A, Santoro A, Esposito V, Giangaspero F, Salvati M. Frameless stereotactic cerebral biopsy: our experience in 296 cases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2011;89(4):234-45.
- (207) Gempt J, Buchmann N, Ryang YM, Krieg S, Kreutzer J, Meyer B, Ringel F. Frameless image-guided stereotaxy with real-time visual feedback for brain biopsy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012 Sep;154(9):1663-7.
- (208) Widhalm G, Minchev G, Woehrer A, Preusser M, Kiesel B, Furtner J, Mert A, Di Ieva A, Tomanek B, Prayer D, Marosi C, Hainfellner JA, Knosp E, Wolfsberger S. Strong 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence is a novel intraoperative marker for representative tissue samples in stereotactic brain tumor biopsies. *Neurosurg Rev*. 2012 Jul;35(3):381-91.
- (209) Allouch H, Pfeifenbring S, Behnke-Mursch J, Halatsch ME, Mursch K. Real-time ultrasound monitoring during intracranial needle biopsies: operative results and detection of complications in 100 cases. *World Neurosurg*. 2014 Jul-Aug;82(1-2):202-6.
- (210) Smith JS, Quiñones-Hinojosa A, Barbaro NM, McDermott MW. Frame-based stereotactic biopsy remains an important diagnostic tool with distinct advantages over frameless stereotactic biopsy. *J Neurooncol*. 2005;73(2):173-9.
- (211) Bernstein M, Berger MG. *Neurooncology: the essentials*. New York: Thieme; 2000.
- (212) Soo TM, Bernstein M, Provias J, Tasker R, Lozano A, Guha A. Failed stereotactic biopsy in a series of 518 cases. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1995; 64(4): 183-96.
- (213) Nishihara M, Takeda N, Harada T, Kidoguchi K, Tatsumi S, Tanaka K, Sasayama T, Kohmura E. Diagnostic yield and morbidity by neuronavigation-guided frameless stereotactic biopsy using magnetic resonance imaging and by frame-based computed tomography-guided stereotactic biopsy. *Surg Neurol Int*. 2014;5(Suppl 8): S421-6.
- (214) Paleologos TS, Dorward NL, Wadley JP, Thomas DG. Clinical validation of true frameless stereotactic biopsy: analysis of the first 125 consecutive cases. *Neurosurgery*. 2001;49(4):830-5; discussion 835-7.
- (215) Recuperado de: <http://www.caib.es/eboibfront/es/2014/8339/542720/resolucion-del-director-general-del-servei-de-salu>; 2014.
- (216) Colbassani HJ, Nishio S, Sweeny KM, et al. CT-assisted stereotaxic brain biopsy: Value of intraoperative frozen section analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51: 332 - 341.
- (217) Kelly PJ. Applications and methodology for contemporary stereotactic surgery. *Neurol Res*. 1986; 8: 2 - 12.
- (218) Livermore LJ, Ma R, Bojanic S, Pereira EA. Yield and complications of frame-based and frameless stereotactic brain biopsy--the value of intra-operative histological analysis. *Br J Neurosurg*. 2014; 28(5):637-44.
- (219) Kim JE, Kim DG, Paek SH, Jung HW. Stereotactic biopsy for intracranial lesions: reliability and its impact on the planning of treatment. *Acta Neurochir*. 2003; 145: 547–54.
- (220) Tsermoulas G, Mukerji N, Borah AJ, Mitchell P, Ross N. Factors affecting diagnostic yield in needle biopsy for brain lesions. *Br J Neurosurg*. 2013; 27: 207–11.

- (221) Jain D, Sharma MC, Sarkar C, Deb P, Gupta D, Mahapatra AK. Correlation of diagnostic yield of stereotactic brain biopsy with number of biopsy bits and site of the lesion. *Brain Tumor Pathol.* 2006; 23(2): 71-5.
- (222) Mathisen JR, Giunta F, Marini G, Backlund EO. Transcerebellar biopsy in the posterior fossa: 12 years experience. *Surg Neurol.* 1987;28(2):100-4.
- (223) Sanai N, Wachhorst SP, Gupta NM, McDermott MW. Transcerebellar stereotactic biopsy for lesions of the brainstem and peduncles under local anesthesia. *Neurosurgery.* 2008 Sep;63(3):460-6.
- (224) Farwell JR, Dohrmann GJ, Flannery JT. Central nervous system tumors in children. *Cancer.* 1977; 40(6): 3123-32.
- (225) White Hh. Brain stem tumors occurring in adults. *Neurology.* 1963; 13: 292-300.
- (226) Kickingereder P, Willeit P, Simon T, Ruge MI. Diagnostic value and safety of stereotactic biopsy for brainstem tumors: a systematic review and meta-analysis of 1480 cases. *Neurosurgery.* 2013; 72: 873–82.
- (227) Samadani U, Stein S, Moonis G, Sonnad SS, Bonura P, Judy KD. Stereotactic biopsy of brain stem masses: Decision analysis and literature review. *Surg Neurol.* 2006;66(5):484-90.
- (228) Rajshekhar V, Moorthy RK. Status of stereotactic biopsy in children with brain stem masses: insights from a series of 106 patients. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2010; 88(6): 360-6.
- (229) Puget S, Blauwblomme T, Grill J. Is biopsy safe in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma? *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2012; 629-33.
- (230) Boëthius J, Collins VP, Edner G, Lewander R, Zajicek J. Stereotactic biopsies and computer tomography in gliomas. *Acta Neurochir (Wien).* 1978; 40(3-4): 223-32.
- (231) Ranjan A, Rajshekhar V, Joseph T, Chandy MJ, Chandi SM. Nondiagnostic CT-guided stereotactic biopsies in a series of 407 cases: influence of CT morphology and operator experience. *J Neurosurg.* 1993;79(6) :839-44.
- (232) Yu X, Liu Z, Tian Z, Li S, Huang H, Zhao Q, Xu Y, Cui Y, Yu X. CT-guided stereotactic biopsy of deep brain lesions: report of 310 cases. *Chin Med J (Engl).* 1998; 111(4): 361-3.
- (233) Kleihues P, Volk B, Anagnostopoulos J, Kiessling M. Morphologic evaluation of stereotactic brain tumour biopsies. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1984; 33: 171-81.
- (234) Dumas-Duport C, Monsaingeon V, Szenthe L, Szikla G. Serial stereotactic biopsies: a double histological code of gliomas according to malignancy and 3-D configuration, as an aid to therapeutic decision and assessment of results. *Appl Neurophysiol.* 1982;45(4-5):431-7.
- (235) Brainard JA, Prayson RA, Barnett GH. Frozen section evaluation of stereotactic brain biopsies: diagnostic yield at the stereotactic target position in 188 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1997; 121(5): 481-4.
- (236) Eisenhardt L, Cushing H. Diagnosis of Intracranial Tumors by Supravital Technique. *Am J Pathol.* 1930; 6(5): 541-552.7.
- (237) Badt B. Mikroskopische Schnelldiagnose bei hirnchirurgischen. Eingriffen. *Zbl Neurochir.* 1937; 2: 123-129.

- (238) Russell DS, Kayenbuhl H, Cairns H. The wet film technique in the histological diagnosis of intracranial tumours; a rapid method. *J Path Bact.* 1937; 45: 501-505.
- (239) Bullard DE, Osborne D, Burger PC, Nashold BS Jr. Further experience utilizing the Gildenberg technique for computed tomography-guided stereotactic biopsies. *Neurosurgery.* 1986; 19(3): 386-91.
- (240) Takey Y. *Pathology of pituitary tumors and value of frozen section diagnosis.* In: Tindall GT, Collins WF, ed. *Clinical Management of pituitary disorders.* New York: Raven Press; 1979.
- (241) Liwnicz BH, Henderson KS, Masukawa T, Smith RD. Needle aspiration cytology of intracranial lesions. A review of 84 cases. *Acta Cytol.* 1982; 26(6): 779-86.
- (242) Marshall LF, Adams H, Doyle D, Graham DI. The histological accuracy of the smear technique for neurosurgical biopsies. *J Neurosurg.* 1973; 39(1): 82-8.
- (243) Tilgner J, Herr M, Ostertag C, Volk B. Validation of intraoperative diagnoses using smear preparations from stereotactic brain biopsies: intraoperative versus final diagnosis--influence of clinical factors. *Neurosurgery.* 2005; 56(2):257-65.
- (244) O'Neill KS, Dyer PV, Bell BA, Wilkins PR, Uttley D, Marsh HT. Is peroperative smear cytology necessary for CT-guided stereotaxic biopsy?. *Br J Neurosurg* 1992; 6(6): 624.
- (245) Wild AM, Xuereb JH, Marks PV, Gleave JR. Computerized tomographic stereotaxy in the management of 200 consecutive intracranial mass lesions. Analysis of indications, benefits and outcome. *Br J Neurosurg.* 1990; 4(5): 407-15.
- (246) Wen DY, Hall WA, Miller DA, Seljeskog EL, Maxwell RE. Targeted brain biopsy: a comparison of freehand computed tomography-guided and stereotactic techniques. *Neurosurgery.* 1993 Mar;32(3):407-12.
- (247) Lee T, Kenny BG, Hitchcock ER, Teddy PJ, Palividas H, Harkness W, Meyer CH. Supratentorial masses: stereotactic or freehand biopsy? *Br J Neurosurg.* 1991;5(4):331-8.
- (248) Chen T, Apuzzo M. *Biopsy techniques and instruments.* In: Gildenberg PL, Tasker R, ed. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery.* New York: McGraw- Hill; 1998; 397-410.
- (249) De la Porte C. Technical possibilities and limitations of stereotaxy. *Acta Neurochir (Wien).* 1993;124(1):3-6.
- (250) Lunsford LD, Coffey RJ, Cojocar T, Leksell D. Image-guided stereotactic surgery: A 10 years evolutionary experience. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1990; 54,55: 375-387.
- (251) Kulkarni AV, Guha A, Lozano A, Bernstein M. Incidence of silent hemorrhage and delayed deterioration after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg.* 1998 Jul;89(1):31-5.
- (252) Field M, Witham TF, Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD. Comprehensive assessment of hemorrhage risks and outcomes after stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg.* 2001 Apr;94(4):545-51.
- (253) Yu X, Liu Z, Tian Z, Li S, Huang H, Xiu B, Zhao Q, Liu L, Jing W. Stereotactic biopsy for intracranial space-occupying lesions: clinical analysis of 550 cases. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2000;75(2-3):103-8.
- (254) Kongkham PN1, Knifed E, Tamber MS, Bernstein M. Complications in 622 cases of frame-based stereotactic biopsy, a decreasing procedure. *Can J Neurol Sci.* 2008 Mar;35(1):79-84.

- (255) Ostertag CB, Mennel HD, Kiessling M. Stereotactic biopsy of brain tumors. *Sur Neurol*. 1980; 14: 275-283.
- (256) Edner G. Stereotactic biopsy of intracranial space occupying lesions. *Acta Neurochir (Wien)*. 1981; 57: 213 – 234.
- (257) Sedan R, Peragut JC, Farnarier PH. Intraencephalic stereotactic biopsies (309 patients/319 biopsies). *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1984; 33: 207-210.
- (258) Kelly PJ. Stereotactic resection and its limitations in glial neoplasms. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1992;59(1-4):84-91.
- (259) Heilbrun MP, Brockmeyer D, Sunderland P. *Stereotactic surgery for mass lesions of the cranial vault*. In: Apuzzo MLJ, ed. *Brain Surgery: Complications avoidance and management*. New York: Churchill- Livingston, 1993.
- (260) Bernstein M, Parrent AG. Complications of CT-guided stereotactic biopsy of intra-axial brain lesions. *J Neurosurg*. 1994; 81:165-168.
- (261) Kreth FW, Muacevic A, Medele R, Bise K, Meyer T, Reulen HJ. The risk of haemorrhage after image guided stereotactic biopsy of intra-axial brain tumours--a prospective study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(6):539-45.
- (262) McGirt MJ, Woodworth GF, Coon AL, Frazier JM, Amundson E, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD. Independent predictors of morbidity after image-guided stereotactic brain biopsy: a risk assessment of 270 cases. *J Neurosurg*. 2005 May;102(5):897-901.
- (263) Sawin PD, Hitchon PW, Follett KA, Torner JC. Computed imaging-assisted stereotactic brain biopsy: a risk analysis of 225 consecutive cases. *Surg Neurol*. 1998 Jun;49(6):640-9.
- (264) Grossman R, Sadetzki S, Spiegelmann R, Ram Z. Haemorrhagic complications and the incidence of asymptomatic bleeding associated with stereotactic brain biopsies. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005 Jun;147(6):627-31.
- (265) Samadani U, Judy KD. Stereotactic brainstem biopsy is indicated for the diagnosis of a vast array of brainstem pathology. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2003;81(1-4):5-9.
- (266) Pincus DW, Richter EO, Yachnis AT, Bennett J, Bhatti MT, Smith A. Brainstem stereotactic biopsy sampling in children. *J Neurosurg*. 2006 Feb;104(2 Suppl):108-14.
- (267) Dellaretti M, Touzet G, Reyns N, Dubois F, Gusmão S, Pereira JL, Blond S. Correlation among magnetic resonance imaging findings, prognostic factors for survival, and histological diagnosis of intrinsic brainstem lesions in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2011 Dec;8(6):539-43.
- (268) Malikova H, Liscak R, Latnerova I, Guseynova K, Syrucek M, Pytlik R. Complications of MRI-guided stereotactic biopsy of brain lymphoma. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(7):613-8.
- (269) Eibach S, Weise L, Setzer M, Seifert V, Senft C. Intraoperative bleeding in stereotactic biopsies and its implication on postoperative management: can we predict CT findings? *Stereotact Funct Neurosurg*. 2014;92(2):80-5.
- (270) Owen CM, Linskey ME. Frame-based stereotaxy in a frameless era: current capabilities, relative role, and the positive- and negative predictive values of blood through the needle. *J Neurooncol*. 2009 May;93(1):139-49.



- (271) Shastri-Hurst N, Tsegaye M, Robson DK, Lowe JS, Macarthur DC. Stereotactic brain biopsy: An audit of sampling reliability in a clinical case series. *Br J Neurosurg*. 2006 Aug;20(4):222-6.
- (272) Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*. New York: Thieme; 2016.
- (273) Kondziolka D, Dempsey PK, Lunsford LD, Kestle JR, Dolan EJ, Kanal E, Tasker RR. A comparison between magnetic resonance imaging and computed tomography for stereotactic coordinate determination. *Neurosurgery*. 1992; 30(3): 402-6.
- (274) Kim JH, Gildenberg P. *Stereotactic Biopsy*. In: Gildenberg PL, Tasker R, ed. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. New York: McGraw- Hill; 1998; 387-396.
- (275) Cohen DS, Lustgarten JH, Miller E, Khandji AG, Goodman RR. Effects of coregistration of MR to CT images on MR stereotactic accuracy. *J Neurosurg*. 1995; 82(5): 772-9.
- (276) Lopez WO, Cordeiro JG, Albicker U, Doostkam S, Nikkhah G, Kirch RD, Trippel M, Reithmeier T. Correlation of (18) F-fluoroethyl tyrosine positron-emission tomography uptake values and histomorphological findings by stereotactic serial biopsy in newly diagnosed brain tumors using a refined software tool. *Onco Targets Ther*. 2015 ;8: 3803-15.
- (277) Chernov MF, Muragaki Y, Ochiai T, Taira T, Ono Y, Usukura M, Maruyama T, Nakaya K, Nakamura R, Iseki H, Kubo O, Hori T, Takakura K. Spectroscopy-supported frame-based image-guided stereotactic biopsy of parenchymal brain lesions: comparative evaluation of diagnostic yield and diagnostic accuracy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2009; 111(6): 527-35.
- (278) Sibtain NA, Howe FA, Saunders DE. The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumours. *Clin Radiol*. 2007; 62(2): 109-19.
- (279) Negendank WG, Sauter R, Brown TR, Evelhoch JL, Falini A, Gotsis ED, Heerschap A, Kamada K, Lee BC, Mengeot MM, Moser E, Padavic-Shaller KA, Sanders JA, Spraggins TA, Stillman AE, Terwey B, Vogl TJ, Wicklow K, Zimmerman RA. Proton magnetic resonance spectroscopy in patients with glial tumors: a multicenter study. *J Neurosurg*. 1996; 84(3): 449-58.
- (280) Shimizu H, Kumabe T, Tominaga T, Kayama T, Hara K, Ono Y, Sato K, Arai N, Fujiwara S, Yoshimoto T. Noninvasive evaluation of malignancy of brain tumors with proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996; 17(4): 737-47.
- (281) Tamiya T, Kinoshita K, Ono Y, Matsumoto K, Furuta T, Ohmoto T. Proton magnetic resonance spectroscopy reflects cellular proliferative activity in astrocytomas. *Neuroradiology*. 2000; 42(5): 333-8.
- (282) Burtcher IM, Skagerberg G, Geijer B, Englund E, Ståhlberg F, Holtås S. Proton MR spectroscopy and preoperative diagnostic accuracy: an evaluation of intracranial mass lesions characterized by stereotactic biopsy findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000; 21(1): 84-93.
- (283) Martin AJ, Liu H, Hall WA, Truwit CL. Preliminary assessment of turbo spectroscopic imaging for targeting in brain biopsy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001; 22(5): 959-68.
- (284) Son BC, Kim MC, Choi BG, Kim EN, Baik HM, Choe BY, Naruse S, Kang JK. Proton magnetic resonance chemical shift imaging (1H CSI)-directed stereotactic biopsy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001; 143(1): 45-9.
- (285) Hall WA, Truwit CL. 1.5 T: spectroscopy-supported brain biopsy. *Neurosurg Clin N Am*. 2005; 16(1): 165-72.

- (286) Hermann EJ, Hattingen E, Krauss JK, Marquardt G, Pilatus U, Franz K, Setzer M, Gasser T, Tews DS, Zanella FE, Seifert V, Lanfermann H. Stereotactic biopsy in gliomas guided by 3-tesla 1H-chemical-shift imaging of choline. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2008; 86(5): 300-7.
- (287) McKnight TR, Lamborn KR, Love TD, Berger MS, Chang S, Dillon WP, Bollen A, Nelson SJ. Correlation of magnetic resonance spectroscopic and growth characteristics within Grades II and III gliomas. *J Neurosurg*. 2007; 106(4): 660-6.
- (288) Ng WH, Lim T. Targeting regions with highest lipid content on MR spectroscopy may improve diagnostic yield in stereotactic biopsy. *J Clin Neurosci*. 2008; 15(5): 502-6.
- (289) Mullins ME. MR spectroscopy: truly molecular imaging; past, present and future. *Neuroimaging Clin N Am*. 2006; 16(4): 605-18.
- (290) Waldman AD, Jackson A, Price SJ, Clark CA, Booth TC, Auer DP, Tofts PS, Collins DJ, Leach MO, Rees JH; National Cancer Research Institute Brain Tumour Imaging Subgroup. Quantitative imaging biomarkers in neuro-oncology. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009; 6(8): 445-54.
- (291) Singhal T. Positron emission tomography applications in clinical neurology. *Semin Neurol*. 2012; 32(4): 421-31.
- (292) Glaudemans AW, Enting RH, Heesters MA, Dierckx RA, van Rheeën RW, Walenkamp AM, Slart RH. Value of 11C-methionine PET in imaging brain tumours and metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013; 40(4): 615-35.
- (293) Levivier M, Goldman S, Pirotte B, Brucher JM, Balériaux D, Luxen A, Hildebrand J, Brotschi J. Diagnostic yield of stereotactic brain biopsy guided by positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose. *J Neurosurg*. 1995; 82(3): 445-52.
- (294) Massager N, David P, Goldman S, Pirotte B, Wikler D, Salmon I, Nagy N, Brotschi J, Levivier M. Combined magnetic resonance imaging- and positron emission tomography-guided stereotactic biopsy in brainstem mass lesions: diagnostic yield in a series of 30 patients. *J Neurosurg*. 2000; 93(6): 951-7.
- (295) Pirotte B, Goldman S, Salzberg S, Wikler D, David P, Vandesteene A, Van Bogaert P, Salmon I, Brotschi J, Levivier M. Combined positron emission tomography and magnetic resonance imaging for the planning of stereotactic brain biopsies in children: experience in 9 cases. *Pediatr Neurosurg*. 2003; 38(3): 146-55.
- (296) Hanson MW, Glantz MJ, Hoffman JM, Friedman AH, Burger PC, Schold SC, Coleman RE. FDG-PET in the selection of brain lesions for biopsy. *J Comput Assist Tomogr*. 1991; 15(5): 796-801.
- (297) Maciunas RJ, Kessler RM, Maurer C, Mandava V, Watt G, Smith G. Positron emission tomography imaging-directed stereotactic neurosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1992; 58(1-4): 134-40.
- (298) Choksey MS, Valentine A, Shawdon H, Freer CE, Lindsay KW. Computed tomography in the diagnosis of malignant brain tumours: do all patients require biopsy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989; 52(7): 821-5.
- (299) Baker HL Jr, Houser OW, Campbell JK. National Cancer Institute study: evaluation of computed tomography in the diagnosis of intracranial neoplasms. I. Overall results. *Radiology*. 1980; 136(1): 91-6.

- (300) Kendall BE, Jakubowski J, Pulicino P, Symon L. Difficulties in diagnosis of supratentorial gliomas by CAT scan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979; 42(6): 485-92.
- (301) McNeil BJ, Hanley JA, Funkenstein HH, Wallman J. Paired receiver operating characteristic curves and the effect of history on radiographic interpretation. CT of the head as a case study. *Radiology*. 1983; 149(1): 75-7.
- (302) Abdelaziz O, Eshra M, Belal A, Elshafei M. Diagnostic Value of Magnetic Resonance Spectroscopy Compared with Stereotactic Biopsy of Intra-axial Brain Lesions. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2016; 77(4): 283-90.
- (303) McKnight TR, von dem Bussche MH, Vigneron DB, Lu Y, Berger MS, McDermott MW, Dillon WP, Graves EE, Pirzkall A, Nelson SJ. Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. *J Neurosurg*. 2002; 97(4): 794-802.
- (304) Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, Zagzag D. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003; 24(10): 1989-98.
- (305) Usinskiene J, Ulyte A, Bjørnerud A, Venius J, Katsaros VK, Rynkeviciene R, Letautiene S, Norkus D, Suziedelis K, Rocka S, Usinskas A, Aleknavicius E. Optimal differentiation of high- and low-grade glioma and metastasis: a meta-analysis of perfusion, diffusion, and spectroscopy metrics. *Neuroradiology*. 2016; 58(4): 339-50.
- (306) Erickson, E. *El Ciclo Vital Completado*. México: Paidós; 2016.
- (307) Instrucción del director general de coordinación de la asistencia sanitaria, por la que se establece hasta los 16 años la edad de atención pediátrica; Recuperado de: [www.madrid.org/sanidad](http://www.madrid.org/sanidad); 2016.
- (308) Vademecum España. Recuperado de: <http://www.vademecum.es/principios-activos-bupivacaina-n01bb01>
- (309) Karnofsky DA, Abelman WH, Graver LF, et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinom. *Cancer*. 1948; 1: 634-56.
- (310) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007; 114(2):97-109.
- (311) Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Von Deimling A, Figarella-Branger D6, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016; 131(6):803-20.
- (312) Ranjan A, Vendatam R, Thomas Joseph MS, Mathew J, Chandy MS et al. Nondiagnostic CT-guided stereotactic biopsies in a series of 407 cases: influence of CT morphology and operator experience. *J Neurosurg*. 1993; 79: 839-844.
- (313) Molins, LN. *Exploración clínica práctica*. Madrid: Masson; 2000.
- (314) Netter FH. *Atlas de Anatomía humana*. New Jersey: Masson; 1997
- (315) Kahle W, Leonhardt H, Platzer W. *Atlas de anatomía*. Barcelona: Ediciones Omega; 1999.

- (316) Paulsen F, Sobotta. Atlas de anatomía humana. España: Elsevier; 2012.
- (317) Carrasco JL. *El método estadístico en la investigación médica*. Madrid: Cybest; 1995.
- (318) Carrasco JL, López C, Casanova F, García J, Pueyo, A Hortelano C. *Ejercicios y problemas de estadística médica*. Madrid: Cybest; 1995.
- (319) Armitage P, Berry G. *Estadística para la investigación biomédica*. Barcelona: Doyma;1992.
- (320) Broggi G, Franzini A, Giorgi C, Allegranza A. Diagnostic accuracy and multimodal approach in stereotactic biopsies of deep brain tumors. *Acta Neurochir Supple (Wien)*. 1984; 33: 201 - 205.
- (321) Scerrati M, Rossi GF. The reliability of stereotactic biopsy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1984; 33: 206 – 208.
- (322) Cappabianca P, Spaziante R, Caputi F, Pettinato G, Del Basso De Caro M, Carrabs G, de Divitiis E. Accuracy of the analysis of multiple small fragments of glial tumors obtained by stereotactic biopsy. *Acta Cytol*. 1991;35(5):505-11.
- (323) Feiden W, Steude U, Bise K, Gündisch O. Accuracy of stereotactic brain tumor biopsy: comparison of the histologic findings in biopsy cylinders and resected tumor tissue. *Neurosurg Rev*. 1991;14(1):51-6.
- (324) Voges J, Schröder R, Treuer H, Pastyr O, Schlegel W, Lorenz WJ, Sturm V. CT-guided and computer assisted stereotactic biopsy. Technique, results, indications. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993;125(1-4):142 - 149.
- (325) Grunert P, Ungersböck K, Bohl J, Kitz K, Hopf N. Results of 200 intracranial stereotactic biopsies. *Neurosurg Rev*. 1994;17(1):59-66.
- (326) Jackson RJ, Fuller GN, Abi-Said D, Lang FF, Gokaslan ZL, Shi WM, Wildrick DM, Sawaya R. Limitations of stereotactic biopsy in the initial management of gliomas. *Neuro Oncol*. 2001;3(3):193-200.
- (327) Gaudin PB, Sherman ME, Brat DJ, Zahurak M, Erozan YS. Accuracy of grading gliomas on CT-guided stereotactic biopsies: a survival analysis. *Diagn Cytopathol*. 1997;17(6):461-6.
- (328) Weise LM, Bruder M, Eibach S, Seifert V, Byhahn C, Marquardt G, Setzer M. Efficacy and safety of local versus general anesthesia in stereotactic biopsies: a matched-pairs cohort study. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013 Apr;25(2):148-53.
- (329) Chimowitz MI, Barnett GH, Palmer J. Treatment of intractable arterial hemorrhage during stereotactic brain biopsy with thrombin. Report of three patients. *J Neurosurg*. 1991 Feb;74(2):301-3.
- (330) Kaakaji W, Barnett GH, Bernhard D, Warbel A, Valaitis K, Stamp S. Clinical and economic consequences of early discharge of patients following supratentorial stereotactic brain biopsy. *J Neurosurg*. 2001 Jun;94(6):892-8.
- (331) Warnick RE, Longmore LM, Paul CA, Bode LA. Postoperative management of patients after stereotactic biopsy: results of a survey of the AANS/CNS section on tumors and a single institution study. *J Neurooncol*. 2003 May;62(3):289-96.

- (332) Levin AB. Experience in the first 100 patients undergoing computerized tomography-guided stereotactic procedures utilizing the Brown-Roberts-Wells guidance system. *Appl Neurophysiol.* 1985;48(1-6):45-9.
- (333) Bhardwaj RD, Bernstein M. Prospective feasibility study of outpatient stereotactic brain lesion biopsy. *Neurosurgery.* 2002 Aug;51(2):358-61.
- (334) Task Group on Radiation Quality Effects in Radiological Protection, Committee 1 on Radiation Effects, International Commission on Radiological Protection. Relative Biological Effectiveness (RBE), Quality Factor (Q), and Radiation Weighting Factor (wR). *Ann ICRP.* 2003;33(4):1-117.
- (335) Rand SD, Prost R, Haughton V, Mark L, Strainer J, Johansen J, Kim TA, Chetty VK, Mueller W, Meyer G, Krouwer H. Accuracy of single-voxel proton MR spectroscopy in distinguishing neoplastic from nonneoplastic brain lesions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997; 18(9): 1695-704.
- (336) Adamson AJ, Rand SD, Prost RW, Kim TA, Schultz C, Haughton VM. Focal brain lesions: effect of single-voxel proton MR spectroscopic findings on treatment decisions. *Radiology.* 1998 ;209(1): 73-8.
- (337) Lin A, Bluml S, Mamelak AN. Efficacy of proton magnetic resonance spectroscopy in clinical decision making for patients with suspected malignant brain tumors. *J Neurooncol.* 1999; 45(1): 69-81.
- (338) Wilken B, Dechent P, Herms J, Maxton C, Markakis E, Hanefeld F, Frahm J. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of focal brain lesions. *Pediatr Neurol.* 2000; 23(1): 22-31.
- (339) Kimura T, Sako K, Gotoh T, Tanaka K, Tanaka T. In vivo single-voxel proton MR spectroscopy in brain lesions with ring-like enhancement. *NMR Biomed.* 2001; 14(6): 339-49.
- (340) Dunet V, Rossier C, Buck A, Stupp R, Prior JO. Performance of 18F-fluoro-ethyl-tyrosine (18F-FET) PET for the differential diagnosis of primary brain tumor: a systematic review and Metaanalysis. *J Nucl Med.* 2012;53(2):207-14.
- (341) Romagna A, Unterrainer M, Schmid-Tannwald C, Brendel M, Tonn JC, Nachbichler SB, Muacevic A, Bartenstein P, Kreth FW, Albert NL. Suspected recurrence of brain metastases after focused high dose radiotherapy: can [18F] FET- PET overcome diagnostic uncertainties? *Radiat Oncol.* 2016;11(1):139.
- (342) Vaquero J, Martínez R, Manrique M. Stereotactic biopsy for brain tumors: is it always necessary? *Surg Neurol.* 2000;53(5):432-7.
- (343) Walker MD, Green SB, Byar DP, Alexander E Jr, Batzdorf U, Brooks WH, Hunt WE, MacCarty CS, Mahaley MS Jr, Mealey J Jr, Owens G, Ransohoff J 2nd, Robertson JT, Shapiro WR, Smith KR Jr, Wilson CB, Strike TA. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med.* 1980; 303(23): 1323.
- (344) Stewart LA. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *Lancet.* 2002; 359(9311): 1011.
- (345) Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Multi-drug versus single agent chemotherapy for high grade astrocytoma; results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 1998; 18(6B): 4693.

- (346) Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V, Baylin SB, Herman JG. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*. 2000; 343(19): 1350-4.
- (347) Wen PY, Fine HA, Black PM, Shrieve DC, Alexander E 3rd, Loeffler JS. High-grade astrocytomas. *Neurol Clin*. 1995; 13(4): 875-900.
- (348) Albright AL, Packer RJ, Zimmerman R, Rorke LB, Boyett J, Hammond GD. Magnetic resonance scans should replace biopsies for the diagnosis of diffuse brain stem gliomas: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery*. 1993; 33(6): 1026-9.
- (349) Reigel DH, Scarff TB, Woodford JE. Biopsy of pediatric brain stem tumors. *Childs Brain*. 1979; 5(3): 329-40.
- (350) Mintz A, Perry J, Spithoff K, Chambers A, Laperriere N. Management of single brain metastasis: a practice guideline. *Curr Oncol*. 2007; 14(4): 131-43.
- (351) Agazzi S, Pampallona S, Pica A, Vernet O, Regli L, Porchet F, Villemure JG, Leyvraz S. The origin of brain metastases in patients with an undiagnosed primary tumour. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004; 146(2): 153-7.
- (352) Pollock BE. Management of patients with multiple brain metastases. *Contemp Neurosurg*. 1999; 21(18): 1-6.
- (353) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*. 1990; 322(8): 494.
- (354) Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, Gaspar L, Hugenholtz H, Fisher B, Duncan G, Skingley P, Foster G, Levine M. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*. 1996 1; 78(7): 1470-6.
- (355) Hoffman S, Propp JM, McCarthy BJ. Temporal trends in incidence of primary brain tumors in the United States, 1985-1999. *Neuro Oncol* 2006; 8: 27.
- (356) Ferreri AJ, Reni M, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma: lessons from prospective trials. *Ann Oncol*. 2000; 11(8): 927.
- (357) Dahlborg SA, Petrillo A, Crossen JR, Roman-Goldstein S, Doolittle ND, Fuller KH, Neuwelt EA. The potential for complete and durable response in nonglial primary brain tumors in children and young adults with enhanced chemotherapy delivery. *Cancer J Sci Am*. 1998; 4(2): 110
- (358) Gametchu B. Glucocorticoid receptor-like antigen in lymphoma cell membranes: correlation to cell lysis. *Science*. 1987; 236(4800): 456-61.
- (359) Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol*. 1999; 43(3): 237-9.
- (360) Mokhtari K, Houillier C, Hoang-Xuan K. Brain biopsy in a patient suffering from primary CNS lymphoma treated with steroid. *Assoc Neurooncol Mag*. 2012; 2: 95-96.
- (361) Shaw A, Iyer V, Rooney N, Wragg R, Waits P, Roberts E, Haynes HR, Kurian KM. Diagnosis of primary cerebral lymphomas: possible value of PCR testing in equivocal cases requiring rebiopsy. *Br J Neurosurg*. 2014; 28(2): 214-9.

- (362) Binnahil M, Au K, Lu JQ, Wheatley BM, Sankar T. The Influence of Corticosteroids on Diagnostic Accuracy of Biopsy for Primary Central Nervous System Lymphoma. *Can J Neurol Sci.* 2016; 43(5): 721-5.
- (363) Matsuo T, Yamaoka A, Shiraga F, Matsuo N. Two types of initial ocular manifestations in intraocular-central nervous system lymphoma. *Retina.* 1998; 18: 301
- (364) Ursea R, Heinemann MH, Silverman RH, et al. Ophthalmic, ultrasonographic findings in primary central nervous system lymphoma with ocular involvement. *Retina.* 1997; 17:118.
- (365) Mastropasqua R, Thaung C, Pavesio C, et al. The Role of Chorioretinal Biopsy in the Diagnosis of Intraocular Lymphoma. *Am J Ophthalmol.* 2015; 160:1127.
- (366) Hochberg FH, Miller DC. Primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg.* 1988; 68:835.
- (367) Batchelor T. Treatment and prognosis of primary central nervous system lymphoma. Recuperado de: [www. up to date.com](http://www.up-to-date.com); 2017.
- (368) Kocherry XG, Hegde T, Sastry KV, Mohanty A. Efficacy of stereotactic aspiration in deep-seated and eloquent-region intracranial pyogenic abscesses. *Neurosurg Focus.* 2008; 24(6): E13.
- (369) Barlas O, Sencer A, Erkan K, Eraksoy H, Sencer S, Bayindir C. Stereotactic surgery in the management of brain abscess. *Surg Neurol.* 1999; 52(4): 404- 410.
- (370) Kondziolka D, Duma CM, Lunsford LD. Factors that enhance the likelihood of successful stereotactic treatment of brain abscesses. *Acta Neurochir (Wien).* 1994; 127(1-2): 85-90.
- (371) Rosenblum ML, Hoff JT, Norman D, Edwards MS, Berg BO. Nonoperative treatment of brain abscesses in selected high-risk patients. *J Neurosurg.* 1980; 52(2): 217-25.
- (372) Lu Y, Yeung C, Radmanesh A, Wiemann R, Black PM, Golby A. Comparative effectiveness of frame-based, frameless, and intraoperative magnetic resonance imaging-guided brain biopsy techniques. *World Neurosurg.* 2015; 83(3): 261-8.
- (373) Allouch H, Pfeifenbring S, Behnke-Mursch J, Halatsch ME, Mursch K. Real-time ultrasound monitoring during intracranial needle biopsies: operative results and detection of complications in 100 cases. *World Neurosurg.* 2014; 82(1-2): 202-6.
- (374) Göbel W, Brucker D, Kienast Y, Johansson A, Kniebühler G, Rühm A, Eigenbrod S, Fischer S, Goetz M, Kreth FW, Ehrhardt A, Stepp H, Irion KM, Herms J. Optical needle endoscope for safe and precise stereotactically guided biopsy sampling in neurosurgery. *Opt Express.* 2012; 20(24): 26117-26126.
- (375) Reisner LA, King BW, Klein MD, Auner GW, Pandya AK. A prototype biosensor-integrated image-guided surgery system. *Int J Med Robot.* 2007; 3: 82-88
- (376) Nabavi A, Thurm H, Zountsas B, Pietsch T, Lanfermann H, Pichlmeier U, Mehdorn M. Five-aminolevulinic acid for fluorescence-guided resection of recurrent malignant gliomas: a phase ii study. *Neurosurgery* 2009; 65(6): 1070-6.
- (377) Widhalm G, Minchev G, Woehrer A, Preusser M, Kiesel B, Furtner J, Mert A, Di Ieva A, Tomanek B, Prayer D, Marosi C, Hainfellner JA, Knosp E, Wolfsberger S. Strong 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence is a novel intraoperative marker for representative tissue samples in stereotactic brain tumor biopsies. *Neurosurg Rev.* 2012; 35(3): 381-91.

- (378) Drake JM, Joy M, Goldenberg A, Kreindler D. Computer and robot-assisted resection of thalamic astrocytomas in children. *Neurosurgery*. 1991; 29(1): 27–33
- (379) Mundinger F. CT stereotactic biopsy for optimizing the therapy of intracranial processes. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1985; 35: 70-4.
- (380) Davis DH, Kelly PJ, Marsh WR, Kall BA, Goerss SJ. Computer-assisted stereotactic biopsy of intracranial lesions. *Appl Neurophysiol*. 1987; 50(1-6): 172-7.
- (381) Thomas DG, Nouby RM. Experience in 300 cases of CT-directed stereotactic surgery for lesion biopsy and aspiration of haematoma. *Br J Neurosurg*. 1989; 3(3): 321-5.
- (382) Wild AM, Xuereb JH, Marks PV, Gleave JR. Computerized tomographic stereotaxy in the management of 200 consecutive intracranial mass lesions. Analysis of indications, benefits and outcome. *Br J Neurosurg*. 1990;4(5):407-15.
- (383) Gomez H, Barnett GH, Estes ML, Palmer J, Magdinec M. Stereotactic and computer-assisted neurosurgery at the Cleveland Clinic: review of 501 consecutive cases. *Cleve Clin J Med*. 1993;60(5):399-410.
- (384) Regis J, Bouillot P, Rouby-Volot F, Figarella-Branger D, Dufour H, Peragut JC. Pineal region tumors and the role of stereotactic biopsy: review of the mortality, morbidity, and diagnostic rates in 370 cases. *Neurosurgery*. 1996; 39(5): 907-12.
- (385) Sawin PD, Hitchon PW, Follett KA, Torner JC. Computed imaging-assisted stereotactic brain biopsy: a risk analysis of 225 consecutive cases. *Surg Neurol*. 1998;49(6): 640-9.
- (386) Waters JD, Gonda DD, Reddy H, Kasper EM, Warnke PC, Chen CC. Diagnostic yield of stereotactic needle-biopsies of sub-cubic centimeter intracranial lesions. *Surg Neurol Int*. 2013 Apr 17;4 : S176-81.